الجمعية التونسية لطب الأطفال
Société Tunisienne de Pédiatrie

Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغاربية لطب الأطفال

Numéro 36 | Revue Trimestrielle | Octobre / Décembre 2024

- **Mise au point**
  Prise en charge de l'acidocétose diabétique chez l'enfant (Selon les guidelines de l'ISPAD)
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**

ISSN 0330-7611

الجمعية التونسية لطب الأطفال
Société Tunisienne de Pédiatrie

Revue Maghrébine de Pédiatrie
المجلة المغاربية لطب الأطفال

Directeur de la rédaction
Dr. Khaled Mnif

Rédacteurs en chef
Dr Sonia Mazigh Mrad, Dr Jihene Bouguila

Comité de rédaction
Dr Nadia Siala, Dr Emira Ben Hamida,
Dr Ben Ameur Salma, Dr Thabet Farah
Dr Chokri Chouchane, Dr Imen Belhadj

Secrétariat de la rédaction
Mme Nejia Chamekh, Hôpital
d'enfants, 1007 Tunis Jabbari, Tunisie
e-mail : cnejia.pers@gmail.com
Tél. : +216 71 563 180, Fax : + 216 71 563 626

Site de la STP
www.stpediatrie.com

Périodicité de la revue
Trimestrielle

Conception et réalisation
OREA

Sommaire

Mise au point

Prise en charge de l'acidocétose diabétique chez l'enfant 7
(Selon les guidelines de l'ISPAD)
Kmiha. S , Kammoun. T

Articles originaux

SARS-CoV-2 infection in HIV-infected children and adolescents in Togo 16
Takassi. O,Fiawoo. M, Agbéko. F, Sogbo. K, Douti. N, Djadou. K

Intérêt de la pro-calcitonine pour le diagnostic des infections 21
bactériennes sévères chez les nourrissons de moins de 6 mois
Tej. A, Bousetta. S, El Gardallou. M, Soyah . N, Kbaili . R, Tilouche . S, Bouguila . J, Ferchichi. S, Chahed. H, Boughammoura. L

Faits cliniques

Hémosidérose pulmonaire révélant un déficit en HLA classe II 29
chez un nourrisson de 9 mois
Beddi. L ,Hassani. A, Hasbaoui. I, Nahi. C, Radi. A, Kmari. M, Ourrai. A, Abilkassem. R, Agader . A

Schwartz Jampel Syndrome : A case report 34
Emna Trabelsi, Imen Bel Hadj, Ines Trabelsi, Khadija Boussetta

Prise en charge de l'acidocétose diabétique chez l'enfant (Selon les guidelines de l'ISPAD)

Kmiha. S [1,2] , Kammoun. T [1,2]

[1] Service de Pédiatrie A, CHU Hédi Chaker de Sfax, Tunisie
[2] Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, Tunisie

I- Introduction :

L'acidocétose diabétique (ACD) est une complication grave liée à un déficit relatif ou absolu en insuline, touchant principalement les enfants atteints de diabète sucré de type 1 (DT1). Elle est définie par la présence d'une hyperglycémie, d'une cétose et d'une acidose évaluée par le pH sanguin ou le taux de bicarbonates sériques (Tableau 1)(1,2).

Tableau 1 : Triade biologique de l'acidocétose diabétique (ACD)(1)

- Hyperglycémie (glycémie > 11 mmol/l (200 mg/dl) ;
- pH veineux < 7,3 ou bicarbonate sérique < 18 mmol/l ;
- Cétonémie (β-hydroxybutyrate ≥3 mmol/L) et/ou cétonurie.

II- Physiopathologie :

Au-cours de l'ACD, l'hyperglycémie entraîne des pertes urinaires d'eau et d'électrolytes, provoquant une déplétion volémique et des troubles métaboliques. Une carence en insuline réduit l'utilisation du glucose, entraînant une glycopénie cellulaire qui stimule la libération accrue de glucagon, la lipolyse et l'oxydation des acides gras libres, aboutissant à la production de corps cétoniques(4,5).

La kaliémie peut être normale ou élevée en raison du déplacement extracellulaire du potassium, mais le stock total de potassium dans l'organisme est toujours diminué en raison de la diurèse osmotique, l'augmentation des concentrations d'aldostérone en réponse à l'hypovolémie intravasculaire et l'excrétion des acides cétoniques. L'ACD doit être distinguée de l'état hyperosmolaire hyperglycémique, qui se caractérise par une déplétion volémique plus sévère et des déséquilibres électrolytiques extrêmes en l'absence de cétose et d'acidose significatives.

Ainsi, les perturbations physiopathologiques observées au-cours d'une ACD impliquent plusieurs processus interconnectés(5) :

- L'hyperglycémie : qui entraîne une hyperosmolarité sérique et une diurèse osmotique.
- La glycosurie : elle précède la diurèse osmotique, l'hyperosmolarité et la déshydratation. Les pertes hydriques libres peuvent être importantes, entraînant une décompensation et une altération de la fonction rénale.
- L'accumulation de corps cétoniques : elle provoque une acidose métabolique. L'hyperventilation compensatoire permet d'éliminer le dioxyde de carbone.
- Le déficit en potassium : il est estimé entre 3 et 6 mEq/kg chez les enfants présentant une ACD.
- La pseudo-hyponatrémie : la natrémie mesurée diminue de 1,6 mEq/L pour chaque augmentation de 100 mg/dL (5,5 mEq/L) de la glycémie au-dessus de 100 mg/dL.
- Le déficit en phosphate : la diurèse osmotique induite par la glycosurie entraîne une perte de phosphate chez l'enfant. Cependant, la phosphatémie est généralement normale ou légèrement élevée au début, car l'acidose métabolique et le déficit en insuline favorisent un déplacement extracellulaire du phosphate. Au cours du traitement de l'ACD, ce déplacement transcellulaire s'inverse, ce qui entraîne généralement une diminution des taux de phosphate.
- L'augmentation de l'urée sanguine: qui est fréquemment observée chez les patients en ACD et reflète le degré d'hypovolémie. Une augmentation aiguë de la créatininémie peut être observée, traduisant une insuffisance rénale aiguë (IRA).

Auteur Correspondant :
Dr Sana KMIHA
Service de Pédiatrie A, CHU Hédi Chaker de Sfax, Tunisie
Mail : sanakmiha24@yahoo.fr

III. Diagnostic positif :

1. Evaluation clinique initiale :

Les manifestations cliniques de l'ACD peuvent inclure une polyurie, une polydipsie, une polyphagie, une asthénie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une altération du niveau de conscience, une respiration de Kussmaul et une haleine cétonique.

L'évaluation clinique initiale doit suivre l'approche ABCD et inclure l'évaluation de la tachypnée, des anomalies du schéma respiratoire, de la perfusion tissulaire, de l'équilibre hydrique et du niveau de conscience. Une anamnèse détaillée est nécessaire pour identifier les facteurs déclenchants (infection, intoxication, mauvaise observance thérapeutique chez un enfant diabétique connu) (1,3). L'évaluation de la déplétion volémique peut être difficile, avec une variabilité inter-examinateurs importante (6–8). Pour le calcul des apports hydriques, il est recommandé d'estimer une déshydratation d'au minimum 5 % pour une ACD légère, et de 7 % à 10 % pour une ACD plus sévère (1).

2. Examens complémentaires :

L'évaluation biologique doit inclure : glycémie veineuse, ionogramme sanguin (sodium, potassium, chlorure), calcémie, magnésémie, phosphatémie), urée sanguine, créatinine sanguine, trou anionique sanguin, gaz du sangartériel ou veineux, osmolalité plasmatique, et corps cétoniques sanguins et urinaires ;afin de déterminer la gravité de l'ACD (Tableau 2). Il est recommandé de doser le bêta-hydroxybutyrate (BHB) lorsqu'il est disponible, car sa concentration sanguine corrèle mieux avec l'évolution du pH et des bicarbonates que la recherche de la cétonurie qui peut être faussement négative. En cas d'absence de correction de l'acidose, une amélioration du taux de BHB peut suggérer une acidose hyperchlorémique résiduelle.

D'autre examens complémentaires peuvent être indiqués selon le contexte clinique, notamment une hémoglobine glyquée (HbA1c) et un bilan infectieux. La réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) est capitale, particulièrement à la recherche de signes électriques de dyskaliémie.

Tableau 2 : Degrés de sévérité de l'acidocétose diabétique (ACD)(1)

Sévérité de l'ACD	pH (acidose)	Bicarbonate (mmol/L)
Légère	7,2 – 7,29	10 à <18
Modérée	7,1 – 7,19	5 à 9
Sévère	<7,1	<5

IV. Lésions cérébrales dans l'acidocétose diabétique :

Au-cous de l'ACD, les lésions cérébrales (LC) surviennent plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte (3–5,9) (Tableau 3). La fréquence des LC cliniquement significatives peut atteindre 1 %, avec une morbidité estimée entre 21 % et 25 % et une mortalité comprise entre 21 % et 24 %(3,10). Le risque de LC est plus élevé en cas d'ACD sévère (11–13)et peut être présent avant même l'initiation du traitement (11,14)(Tableau 4).

Bien que ces enfants en ACD aient besoin de liquides pour corriger leur déshydratation, il existait une précaution historique liée au risque d'aggraver les complications neurologiques(15). En alternative à l'hypothèse osmotique classique des LC, il est probable que l'hypoperfusion cérébrale suivie d'une reperfusion joue un rôle majeur dans les lésions cérébrales associées à l'ACD. Plusieurs niveaux de preuve, incluant la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les études du débit sanguin cérébral, ont mis en évidence des modifications des marqueurs biochimiques et une évolution de l'œdème cytotoxique vers un œdème vasogénique (16,17).

Tableau 3 : Facteurs de risque de lésions cérébrales (3,4,9,12)

- Diabète nouvellement diagnostiqué
- Durée prolongée des symptômes
- Jeune âge (<5 ans)
- Acidose sévère (pH <7,1 ou HCO_3^-<5)
- Signes biologiques de déshydratation sévère (urée et hématocrite élevées)
- Hypocapnie (pCO_2 <21mmHg)
- Administration d'insuline dès la première heure de prise en charge et/ou bolus d'insuline
- Administration rapide de liquides hypotoniques
- Utilisation de bicarbonate de sodium
- Absence d'élévation de la natrémie au cours du traitement

Tableau 4 : Signes d'alerte d'une lésion cérébrale(1)

- Altération du niveau de conscience, en particulier après une amélioration initiale
- Céphalées sévères, s'aggravant ou survenant après le début du traitement
- Irritabilité chez le jeune enfant
- Vomissements
- Incontinence urinaire
- Hypertension (pouvant être diastolique)
- Bradycardie (non liée au sommeil ou à une amélioration du volume vasculaire)
- Dépression respiratoire ou désaturation en oxygène
- Paralysie des nerfs crâniens

V. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique de l'acidocétose diabétique :

Le traitement de l'ACD repose sur une expansion volémique progressive et une réduction prudente de la glycémie plasmatique. Avant d'initier toute intervention, le diagnostic d'ACD doit être confirmé (Tableau 1). La prise en charge chez l'enfant diffère de celle de l'adulte et nécessite certaines précautions spécifiques (3,4):

- Une attention particulière à l'administration des fluides IV pour éviter les risques d'œdème cérébral.
- L'initiation de l'insuline uniquement après réhydratation.
- Une correction précoce et plus agressive du potassium.
- L'éviction des bolus d'insuline et du bicarbonate de sodium.

Les objectifs du traitement sont :

- Corriger la déplétion volémique.
- Corriger l'acidose métabolique.
- Stopper la cétogenèse.

- Corriger les déséquilibres électrolytiques.
- Ramener la glycémie à un niveau normal.
- Surveiller et prévenir les complications (œdème cérébral, hypoglycémie, troubles électrolytiques symptomatiques, acidose hyperchlorémique).
- Identifier et traiter les facteurs déclenchants (infection, erreur thérapeutique, stress métabolique).

1. Solutés :

Tous les patients en ACDnécessitentune surveillance étroite et une gestion rigoureuse de la réanimation liquidienne, en particulier chez les enfants et adolescents à risque accru d'œdème cérébral (OC). Chez les patients pédiatriques ne présentant pas de signes cliniques d'OC, aucune majoration du risque n'a été rapportée avec une expansion volémique initiale plus libérale, visant principalement à optimiser la perfusion tissulaire(10,17,18).

Les solutions salines à 0,45 ou 0,9 % et les cristalloïdes équilibrés sont tous les deux appropriés pour la réhydratation intraveineuse dans l'ACD. Les cristalloïdes équilibrés (ex. : Ringer lactate, Plasmalyte) sont reconnus comme des alternatives sûres aux solutions salines constituent une alternative sûre au sérum physiologique, tant pour la phase de remplissage initial que pour les perfusions d'entretien ; et pourraient limiter l'acidose métabolique hyperchlorémique ainsi que le risque d'OC et d'atteinte rénale (19–22).

Bien que la perfusion d'entretien avec une solution de NaCl 0,45 % associée à du glucose et du potassiumsoit généralement bien tolérée chez les patients en ACD ayant un état neurologiquenormal, l'administration de solutions hypotoniques doit être évitéechez tous les patients présentant dessignes évocateurs d'OC.

Les recommandations spécifiques concernant les solutés de réhydratation dans la prise en charge de l'ACD sont les suivantes :

- Administrer 10 mL/kg à 20 mL/kg (avec un maximum de 1 000 mL) de solution saline isotonique à 0,9 % ou de cristalloïdes équilibrés à tous les patients sur une période de 20 à 30 minutes, quel que soit leur statut hémodynamique.
- En cas d'hypotension ou de choc compensé, il faut rapidement rétablir le volume circulatoire dans les 10 à 15 minutes avec une solution saline à 0,9 % dans des bolus de 20 ml/kg perfusés le plus rapidement possible (par paliers de 10 mL/kg jusqu'à un maximum de 40 mL/kg) à travers un abord veineux de gros calibre avec réévaluation de l'état circulatoire après chaque bolus.
- Après l'administration des bolus de liquides isotoniques, il faut calculer un débit horaire initial en tenant compte à la fois des liquides de maintenance et despertes. En plus de répondre aux besoins quotidiens habituels en liquidesd'entretien, les pertes liquidiennes estimées (moins la quantité du bolus de liquide initial) seront remplacées les pertes liquidiennes estiméessur une période de 36 à48 heures (10). Des tables peuvent être utilisées afin de faciliter le calcul des débits de perfusion (Tableau 5)(23).Des ajustements du débit horaire peuvent être envisagés pour les enfants ayant une déplétion volémique moins sévère, et un passage en toute sécurité de la réhydratation intraveineuse à la réhydratation orale pourrait être effectué une fois l'acidocétose résolue.

La compensation des pertes hydriques doit être réalisée avec une solution saline dont la concentration en sodium varie entre 0,45 % et 0,9 %, enrichie en phosphate et en acétate de potassium (voir section Apport de potassium).Le choix entre une solution isotonique et une solution hypotonique doit être guidé par l'évaluation clinique du médecin, en tenant compte de l'état d'hydratation de l'enfant, de la natrémie et de l'osmolalité plasmatique(1).

Les patients présentant une ACD légère peuvent être pris en charge avec des volumes réduits de perfusion intraveineuse ou par voie orale si la tolérance à l'hydratation entérale est adéquate(24).

Le calcul des débits de perfusion chez l'enfant obèse doit suivre les mêmes principes que pour les autres enfants, sans nécessité d'ajuster les volumes en fonction du poids corporel idéal. Toutefois, si les volumes calculés dépassent les recommandations habituelles des protocoles pédiatriques, il est possible d'adopter les protocoles de réhydratation de l'adulte en ACD, tels qu'un maximum d'un litre par bolus et un débit de perfusion ne dépassant pas 500 mL/heure(1).

- Les solutions isotoniques par du sérum salé doivent être initialement poursuivies, avec pour objectif de réduire la glycémie de manière progressive, sans dépasser une diminution de 5 mmol/L par heure, jusqu'à atteindre une glycémie comprise entre 15 et 17 mmol/L. À ce stade, le recours à du sérum glucosé à 5% est recommandé et doit être ajusté afin de maintenir une glycémie entre 7 et 11 mmol/L. Cette plage glycémique permet de limiter la glucosurie, qui survient lorsque la glycémie dépasse 12 mmol/L(24). Si la glycémie continue à baisser trop rapidement > 5mmol/l/h, il peut être nécessaire de changer par du sérum glucosé à 10%, voire à 12,5%.

Tableau 5 : Calcul du débit total horaire de perfusion IV(23)

Poids	Débit (mL/kg/h)
5 à <10 kg	6,5
10 à <20 kg	6
20 à <40 kg	5
≥40 kg	4 (avec un maximum de 250 mL/h)

2. Electrolytes:

Apport de sodium :

Les patients en acidocétose diabétique (ACD) présentent un déficit relatif ou total en sodium, potassium, phosphate et magnésium. L'hyperglycémie

entraîne une fausse hyponatrémie, mais la natrémie mesurée peut être utilisée pour calculer le trou anionique initial (25). L'évaluation et la prise de décision doivent se baser sur la natrémie corrigée, calculée selon la formule :**Natrémie corrigée = natrémie mesurée + [(glycémie – 5) × 0,3]**
Une natrémie corrigée élevée reflète une déplétion volémique plus sévère. Un suivi attentif de la natrémie corrigée est nécessaire, car une variation (augmentation ou diminution) de plus de 2 à 3 mmol/L par heure peut traduire une réanimation liquidienne excessive ou insuffisante, augmentant le risque d'œdème cérébral (OC) ou d'insuffisance rénale aiguë (26,27).

Apport de potassium :

Le traitement de l'ACD réduit la kaliémie, justifiant une supplémentation systématique en potassium d'au moins 40 mmol/L dans les perfusions IV lorsque le potassium mesuré est <5 mmol/L et après confirmation d'une diurèse récente.
Les enfants atteints d'ACD présentent une carence en potassium estimée entre 3 et 6 mmol/kg, principalement intracellulaire, en raison des mouvements transcellulaires induits par l'hypertonicité, l'acidose, la glycogénolyse et la protéolyse liées au déficit en insuline(1). Cette perte est aggravée par les vomissements, la diurèse osmotique et l'hyperaldostéronisme secondaire à la déplétion volumique. L'hypokaliémie (kaliémie observée < 3,5 mmol/l) peut être plus sévère chez les enfants dénutris(28).Toutefois, la kaliémie initiale peut être normale, élevée ou basse selon le degré de dysfonctionnement rénal, qui limite l'excrétion de potassium(29).L'insulinothérapie et la correction de l'acidose entraînent un retour du potassium vers le milieu intracellulaire, favorisant ainsi une diminution rapide de la kaliémie, avec un risque d'arythmies et de complications graves(30,31).
L'administration du potassium dépend de son taux sérique initial :

- Si l'enfant est hypokaliémique (kaliémie observée < 3,5 mmol/l), l'apport de potassium doit commencer dès l'expansion volémique et avant l'insulinothérapie. Une perfusion de potassiumpeut être administrée à un débit ne dépassant pas 0,5 mmol/kg/h, avec une surveillance cardiaque rapprochée(32).
- Si la kaliémie observée est normale ou modérément diminuée, l'administration de potassium débute après l'expansion volémique et en même temps que l'insulinothérapie.
- Si l'enfant est hyperkaliémique (Kaliémie observée > 5,5mmol/l), la supplémentation en potassium est différée jusqu'à confirmation d'une diurèse adéquate. Un suivi horaire de la kaliémie est recommandé, et l'administration de potassium ne débute que si celle-ci devient inférieure à 5,5 mmol/l.

En l'absence de résultats biologiques rapides, un ECG peut orienter le diagnostic : une hypokaliémie se manifeste par une prolongation de l'intervalle PR, un aplatissement des ondes T et une onde U proéminente, tandis qu'une hyperkaliémie entraîne des ondes T pointues et un raccourcissement du QT(33).
La perfusion de potassium doit débuter avec une concentration initiale de 40 mmol/l(34).Le choix de la forme administrée est essentiel :

- Une association de chlorure et phosphate de potassium (20 mmol/l chacun) permet d'éviter une acidose hyperchlorémique ou une hypocalcémie.
- Une administration exclusive sous forme de chlorure de potassium peut favoriser une acidose métabolique, tandis qu'un apport uniquement sous forme de phosphate de potassium peut induire une hypocalcémie.

Le débit maximal recommandé pour la perfusion de potassium est généralement de 0,5 mmol/kg/h. En cas d'hypokaliémie persistante malgré ce débit maximal, une réduction de la perfusion d'insuline doit être envisagée pour limiter les pertes excessives de potassium.

Apport de phosphate :

Au-cours de l'ACD, il existe une déplétion en phosphatecausée par la diurèse osmotique et le déplacement du phosphate intracellulaire vers le compartiment extracellulaire sous l'effet de l'acidose métabolique(35,36).Pendant le traitement, la dilution par l'apport liquidien et la réintégration du phosphate dans les cellules sous l'effet de l'insuline entraînent une baisse des taux plasmatiques, exposant 50 à 60 % des enfants à une hypophosphatémie(10). La gravité de cette dernière est en grande partie liée à l'intensité de l'acidose métabolique(36). Une hypophosphatémie sévère peut survenir, notamment si le traitement intraveineux se prolonge au-delà de 24 heures sans apport alimentaire. Bien que rare, elle peut avoir des conséquences graves, notamment des troubles neurologiques (encéphalopathie métabolique, convulsions(37)), cardiovasculaires (troubles de la contractilité myocardique, arythmie ventriculaire(38)), respiratoires (insuffisance respiratoire(35)), hématologiques (anémie hémolytique(39)) et musculaires (myopathie proximale, rhabdomyolyse(40)).
Ainsi, le phosphate sérique peut être normal ou élevé malgré un déficit corporel total. L'administration d'insuline abaisse la phosphatémie. Une supplémentation en phosphate doit être envisagée lorsque la phosphatémie est <0,5 mmol/L ou en présence de signes de dysfonction cardiaque, d'insuffisance respiratoire, de dysmotilité digestive ou d'encéphalopathie métabolique(35). L'administration doit suivre les protocoles locaux.La supplémentation systématique en phosphate est recommandée, en particulier pour les enfants atteints d'ACD sévère, lorsque cela est possible. Le phosphate de potassium, combiné au chlorure ou à l'acétate de potassium, est privilégié pour éviter un risque excessif d'hypocalcémie. Une surveillance attentive des taux sériques de calcium et de magnésium est

indispensable pour prévenir les complications associées(41).

Apport de bicarbonate :

Au-cours de l'ACD, l'administration de bicarbonate de sodium n'est pas recommandée dans le traitement de l'acidose métabolique, car elle augmente le risque d'œdème cérébral (22), aggrave l'hypokaliémie, et pourrait induire une acidose paradoxale du système nerveux central(42). Une prise en charge adéquate par perfusions et insulinothérapie suffit généralement à corriger l'acidose. L'administration de bicarbonate peutêtre envisagéedans des situations exceptionnelles, notamment en cas d'hyperkaliémie menaçant le pronostic vital ou d'acidose métabolique particulièrement sévère (pH veineux < 6,9) accompagnée d'une altération de la contractilité myocardique(43).

2. Insulinothérapie :

L'insulinothérapie ne doit être initiée **qu'après la première heure de réhydratation(12)ET** lorsque la kaliémie observée est >3 mmol/L, et ne doit jamais être administrée en bolus intraveineux. Si la kaliémie observée est ≤3 mmol/L, le potassium doit être administré avant de débuter l'insuline.

- Une perfusion d'insuline rapide à raison de 0,05 à 0,1 unité/kg/heure est recommandée, sans limite maximale basée sur le poids.La perfusion d'insuline est généralement préparée en diluant 50 unités d'insuline dans 50 ml de solution saline à 0,9 % (1 unité = 1 ml)(44).
- Chez certains enfants sensibles à l'insuline (jeunes enfants, ACD modérée, diabète établi), la dose d'insuline peut être réduite à 0,05 U/kg/h, voire 0,03 U/kg/h chez les moins de 5 ans (45,46).
- Il faut rincer la tubulure avec la solution d'insuline avant l'administration pour éviter toute adsorption. En cas de déshydratation sévère avec difficulté d'accès veineuxempêchant la canulation IV, l'insuline peut être administrée par voie intramusculaire. Les cathéters veineux centrauxne doivent pas âtre utilisés pour l'insulinothérapie en raison du risque d'administration irrégulière dû à l'espace mort important(1).
- Pour prévenir l'hypoglycémie, du sérum glucosé à 5 % doit être ajouté dès que la glycémie atteint 14-17 mmol/l, avec possibilité d'augmenter jusqu'à 10-12,5 % si nécessaire (1,44).
- Si la glycémie diminue à un rythme supérieur à 5 mmol/L/heure ET que l'administration intraveineuse de dextrose a été optimisée, une réduction du débit de perfusion d'insuline à 0,05 unité/kg/heure doit être envisagée (24).Une diminution progressive supplémentaire, sans descendre en dessous de 0,025 unité/kg/heure, peut être envisagée si la glycémie continue de baisser rapidement, ou comme transition avant le prochain repas (et l'administration sous-cutanée d'insuline associée) une fois l'acidose corrigée(24).
- La perfusion d'insuline doit être maintenue jusqu'à résolution de l'ACD (pH > 7,3, HCO_3^- > 18 mmol/l, BOHB < 1 mmol/l) (1). Une surveillance du pH veineux et du BOHB toutes les deux heures est nécessaire, avec un objectif de diminution du BOHB de 0,5 mmol/l/h (47).
- En cas d'absence d'amélioration biochimique, une réévaluation est impérative (infection, erreurs d'administration, etc.).
- En cas d'impossibilité d'accès intraveineux ou dans certaines formes légères à modérées d'ACDet en l'absence de complications, l'administration sous-cutanée d'un analogue rapide (lispro/asparte) toutes les 1-2 heures (0,15 U/kg toutes les 2h, réduite à 0,1 U/kg si besoin) peut être envisagée (1,48). Une autre alternative est l'insuline ordinaire SC toutes les 4 heures (0,13-0,17 U/kg/dose), ajustée de 10 à 20 %en fonction de la glycémie(49). Cette méthode ne doit pas être utilisée en cas de troubles circulatoires périphériques(1).

4. Critères d'admission en unité de soins intensifs pédiatriques :

Après la phase initiale de stabilisation, l'enfant doit être pris en charge dans une unité spécialisée disposant de personnel médical et infirmier expérimenté, formé à la gestion de l'ACD pédiatrique, et capable d'assurer une surveillance rigoureuse jusqu'à la résolution de l'ACD(1). Les soins doivent être encadrés par des protocoles conformes aux recommandations de pratique clinique, accessibles sous forme écrite ou électronique. Un laboratoire permettant un suivi biochimique fréquent et rapide est essentiel pour ajuster la prise en charge en temps réel. Idéalement, un spécialiste en pédiatrie expérimenté en diabétologie doit superviser les soins. En l'absence d'un tel expert sur place, un soutien à distance (téléphone ou vidéoconférence) doit être organisé.

Les cas sévères, caractérisés par une durée prolongée des symptômes, une altération circulatoire ou neurologique, ou des facteurs de risque d'œdème cérébral (âge < 5 ans, pH < 7,1, pCO_2 < 21 mmHg, azote uréique > 20 mg/dl), nécessitent une prise en charge immédiate en soins intensifs pédiatriques ou dans une unité aux ressources équivalentes (1). Les équipes de transport médical doivent être formées à la gestion de l'ACD et équipées de solutions de dextrose concentré et de mannitol ou de solution saline hypertonique à 3 % pour prévenir et traiter d'éventuelles complications (50).

En revanche, chez un enfant dont le diabète est bien connu et dont les parents maîtrisent la gestion des épisodes intercurrents, une hyperglycémie avec cétose, mais sans vomissement ni déshydratation sévère, peut être traitée à domicile avec une insulinothérapie sous-cutanée ou en consultation externe sous surveillance d'une équipe spécialisée en diabétologie pédiatrique (1,51).

5. Surveillance:

Une prise en charge efficace de l'ACD repose sur une surveillance rigoureuse et une consignation systématique des paramètres cliniques et biologiques afin d'ajuster le traitement en fonction de l'évolution du patient. Un suivi heure par heure des observations cliniques, des traitements administrés, de l'hydratation et des résultats biologiques est essentiel. La surveillance initiale doit inclure, toutes les heures, l'évaluation des constantes vitales (fréquence cardiaque, respiratoire, pression artérielle), un examen neurologique (score de Glasgow ou équivalent) pour détecter précocement les signes de lésion cérébrale, ainsi que le suivi précis de l'administration d'insuline et des entrées/sorties liquidiennes (1,52).

La glycémie capillaire doit être mesurée toutes les heures, mais doit être confirmée par des mesures de glucose veineux en raison des possibles imprécisions des méthodes capillaires en cas de mauvaise perfusion périphérique ou d'hyperglycémie sévère(53). L'intérêt d'une surveillance continue du glucose interstitiel est en cours d'évaluation. Toutes les 2 à 4 heures, les dosages sanguins des électrolytes, du glucose, de l'urée, du calcium, du magnésium, du phosphate et des gaz du sang doivent être réalisés. Si disponible, la mesure du β-hydroxybutyrate (BOHB) permet d'évaluer la résolution de l'ACD, bien que sa fiabilité diminue au-delà de 5 mmol/L(1,52). En cas d'indisponibilité des résultats biologiques en temps opportun, un analyseur biochimique portatif peut être utilisé pour mesurer les électrolytes sériques et les gaz du sang directement au chevet du patient. Par ailleurs, la glycémie et les cétones (sanguines ou urinaires) peuvent être surveillées en attendant les résultats de laboratoire. Enfin, la pesée quotidienne du patient est recommandée pour ajuster la prise en charge hydrique et métabolique(1).

VI. Surveillance et traitement de l'œdème cérébral :

Chez les enfants en ACD, une réévaluation fréquente de l'état neurologique est essentielle pour identifier et gérer l'apparition d'un œdème cérébral (OC). Si un OC est suspecté, il ne faut pas attendre l'imagerie cérébrale avant d'initier le traitement. La prise en charge de l'OC doit inclure :

- Réduction des mouvements et de l'agitation du patient
- Surélévation de la tête du lit à 30°
- Maintien de la tête du patient en position médiane
- Administration de liquides isotoniques (changement par une solution isotonique si du NaCl 0,45 % est utilisé)
- Réduction du débit des perfusions IV à 75 % du débit horaire calculé, si cela permet de maintenir une perfusion adéquate
- Thérapie osmotique : soit du sérum salé hypertonique à 3 % administré à raison de 5 mL/kg sur 10 à 15 minutes (jusqu'à un maximum de 250 mL), soit du mannitol à raison de 0,5 g/kg à 1 g/kg (jusqu'à un maximum de 100 g) sur 15 à 20 minutes (54,55).
- Transfert urgent en unité de soins intensifs pédiatriques

L'intubation est à éviter autant que possible. Toutefois, l'hyperventilation de base du patient doit être maintenue en cas de diminution de la fréquence respiratoire ou du niveau de conscience. L'avis d'un réanimateur pédiatrique est recommandé avant toute intubation(24).

VII. Conclusion :

La prise en charge de l'ACD continue d'évoluer grâce aux nouvelles données scientifiques et à une meilleure compréhension de sa physiopathologie et des stratégies thérapeutiques optimales. Le traitement de l'ACD repose sur la correction de la déplétion volémique, de l'acidose, des déséquilibres électrolytiques et de l'hyperglycémie. Les preuves actuelles indiquent qu'une administration initiale de 10 mL/kg à 20 mL/kg de solution isotonique en perfusion IV est à la fois sûre et recommandée pour les patients pédiatriques atteints d'ACD, conformément aux lignes directrices fondées sur les meilleures pratiques.

Points clés des meilleures pratiques :

- Tous les patients doivent recevoir initialement 10 mL/kg à 20 mL/kg de solution isotonique, soit du sérum physiologique (NaCl 0,9 %), soit une solution cristalloïde équilibrée.
- Calculer l'administration des liquides selon les recommandations sur 36 à 48 heures, en supposant une déshydratation à 10 %.
- L'administration des fluides via un système à deux poches permet un meilleur contrôle glycémique et réduit la glucosurie.
- L'insuline ne doit être administrée qu'après au moins une heure de perfusion IV et jamais sous forme de bolus.
- Suivre les niveaux de natrémie corrigée pour évaluer l'adéquation du remplissage hydrique.
- Apporter le potassium précocement et anticiper un besoin éventuel de remplacement du phosphate.
- Éviter l'administration de bicarbonate de sodium.
- Anticiper, surveiller et traiter les lésions cérébrales.

RÉFÉRENCES:

[1] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, Wolfsdorf JI, Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2022 Nov;23(7):835-856. doi: 10.1111/pedi.13406. PMID: 36250645.

[2] von Oettingen J, Wolfsdorf JI, Feldman HA, Rhodes ET. Use of serum bicarbonate to substitute for venous pH in new-onsetdiabetes. Pediatrics2015;136(2):e371–7.

[3] Wherett DK, Ho J, Huot C, et al.;Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Type 1 diabetes in children and adolescents. Can J Diabetes2018;42(Suppl 1):S234–46.

[4] Goguen J, Gilbert J;Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Hyperglycemic emergencies in adults. Can J Diabetes2018;42(-Suppl 1):S109–14.

[5] Ghimire P, Dhamoon AS. Ketoacidosis. StatPearls. Last update May 11, 2022: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534848/ (Accessed June 16, 2022).

[6] Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, et al. Dehydration in childrenwithdiabeticketoacidosis: A prospective study. Arch Dis Child 2012;97(2):96–100.

[7] Ugale J, Mata A, Meert KL, Sarnaik AP. Measureddegree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabeticketoacidosis. Pediatr Crit Care Med 2012;13(2):e103–7.

[8] Fagan MJ, Avner J, Khine H. Initial fluidresuscitation for patients withdiabeticketoacidosis: How dry are they? Clin Pediatr (Phila) 2008;47(9):851–5.

[9] Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brainherniationduringtreatment of diabeticketoacidemia: A retrospective and prospective study. J Pediatr1990;117(1 Pt 1):22–31. Erratum in: J Pediatr 1991;118(1):166–7.

[10] Kupperman N, Ghetti S, Schunk JE, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatricdiabeticketoacidosis.NEnglJMed2018;378(24):2275–87.

[11] Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Danemen D. Populationbasedstudy of incidence and riskfactors for cerebraledema in pediatricdiabeticketoacidosis. J Pediatr2005;146(5):688–92.

[12] Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebraloedemacomplicatingdiabeticketoacidosis in children. Diabetologia2006;49(9):2002–9.

[13] Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al.;Pediatric Emergency Medicine Collaborative ResearchCommittee, American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebraledema in childrenwithdiabeticketoacidosis. N Engl J Med 2001;344(4):264–9.

[14] Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in childrenwithinsulindependentdiabetes 1990-96. Arch Dis Child 1999;81(4):318–23.

[15] Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabeticketoacidosis. J Pediatr1988;113(1 Pt1):10–4.

[16] Watts W, Edge JA. How can cerebrale demaduring treatment of diabetic ketoacidosisbe avoided? PediatrDiabetes2014;15(4):271–6.

[17] Glaser NS, Wooton-Gorges SL, Buonocore MH, et al. Subclinicalcerebraledema in childrenwithdiabeticketoacidosisrandomized to 2 differentrehydrationprotocols. Pediatrics2013;131(1):e73–80.

[18] Glaser NS, Kupperman N. Fluidtreatment for childrenwithdiabeticketoacidosis: How do the resultsfrom the Pediatric Emergency Care AppliedResearch Network (PECARN) FluidTherapies Under Investigation in DiabeticKetoacidosis (FLUID) trial change our perspective? PediatrDiabetes2019;20(1):10–14.

[19] Bergmann K, Abuzzahab JM, Nowak J, et al. ResuscitationwithRinger's lactate comparedwith normal saline for pediatricdiabeticketoacidosis. PediatrEmerg Care 2021;37(5):e236–42.

[20] Self WH, Evans CS, Jenkins CA, et al. Clinicaleffects of balancedcrystalloids vs saline in adultswithdiabeticketoacidosis. JAMA Netw Open 2020;3(11):e2024596e2024596.

[21] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balancedcrystalloid versus saline in criticallyilladults. N Engl J Med 2018;378(9):829–39.

[22] Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluidresuscitation in diabeticketoacidosis. J Crit Care 2012;27(2):138–45.

[23] Reid S. Bottom line recommendations: diabeticketoacidosis (DKA). Translating Emergency ResearchKnowledge for Kids (TREKK). 2018: https://trekk.ca/system/assets/assets/attachments/402/ original/2019-06-18_DKA_BLR_v_3.1.pdf?1561062009 (Accessed June 20, 2021).

[24] Gripp KE, Trottier ED, Thakore S, Sniderman J, Lawrence S. Currentrecommendations for management of paediatricdiabeticketoacidosis. Paediatr Child Health. 2023 May 4;28(2):128-138. doi: 10.1093/pch/pxac119. PMID: 37151932; PMCID: PMC10156932.

[25] Beck LH. Should the actual or the correctedserum sodium beused to calculate the anion gap in diabeticketoacidosis?Cleve Clin J Med 2001;68(8):673–4.

[26] Weissbach A, Zur N, Kaplan E, Kadmon G, Gendler Y, Nahum E. Acute kidneyinjury in criticallyillchildrenadmitted to the PICU for diabeticketoacidosis. A retrospectivestudy. Pediatr Crit Care Med 2019;20(1):e10–4.

[27] Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationshipbetween glucose-correctedserum sodium and neurologicalstatus in severediabeticketoacidosis. Arch Dis Child 2011;96(1):50–7.

[28] Moulik NR, Jayashree M, Singhi S, Bhalla AK, Attri S. Nutritionalstatus and complications in childrenwithdiabeticketoacidosis. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(4):e227-33.

[29] Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabeticketoacidosis. Medicine (Baltimore). 1986;65(3):163-72.

[30] Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. ClinicalOutcomes in Patients WithIsolated or CombinedDiabeticKetoacidosis and HyperosmolarHyperglycemicState: A Retrospective, Hospital-BasedCohortStudy. Diabetes Care. 2020;43(2):349-57.

[31] Taye GM, Bacha AJ, Taye FA, Bule MH, Tefera GM. DiabeticKetoacidosis Management and TreatmentOutcome at Medical Ward of ShashemeneReferral Hospital, Ethiopia: A RetrospectiveStudy. Clin Med Insights EndocrinolDiabetes. 2021;14:11795514211004957.

[32] Davis SM, Maddux AB, Alonso GT, Okada CR, Mourani PM, Maahs DM. Profoundhypokalemiaassociatedwithseverediabeticketoacidosis. PediatrDiabetes. 2016;17:61-65.

[33] Soler NG, Bennett MA, Fitzgerald MG, Malins JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabeticketoacidosis. Diabetes. 1974;23(7):610-5.

[34] Basnet S, Musaitif R, Khanal A, et al. Effect of Potassium Infusions on Serum Levels in ChildrenduringTreatment of DiabeticKetoacidosis. J Pediatr Intensive Care. 2020;9(2):113-8.

[35] Choi HS, Kwon A, Chae HW, Suh J, Kim DH, Kim HS. Respiratoryfailure in a diabeticketoacidosis patient withseverehypophosphatemia. Ann PediatrEndocrinolMetab. 2018;23(2):103-6.

[36] van der Vaart A WF, van Beek AP, et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabeticketoacidosis: an observationalstudy. BMJ Open DiabetesRes Care. 2021;9:e002018.

[37] de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemiainducedseizure in a childwithdiabeticketoacidosis. PediatrEmeg Care. 2009;25(12):859-61.

[38] Miszczuk K, Mroczek-Wacinska J, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Jawniak R, Ben-Skowronek I. Ventricularbigeminy and trigeminycaused by hypophosphataemiaduringdiabeticketoacidosistreatment: a case report. Ital J Pediatr. 2019;45:42.

[39] Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute hemolyticanemiacaused by severehypophosphatemia in diabeticketoacidosis. Acta haemat. 1985;73:55-7.

[40] Kutlu AO, Kara C, Cetinkaya S. Rhabdomyolysiswithoutdetectablemyoglobulinuria due to severehypophosphatemia in diabeticketoacidosis. PediatrEmeg Care. 2011;27(6):537-8.

[41] Zipf W, Bacon G, Spencer M, Kelch R, Hopwood N, Hawker C. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidismduringtherapywith potassium phosphate in diabeticketoacidosis. Diabetes Care. 1979;2:265- 8.

[42] Ohman J, Marliss E, Aoki T, Munichoodappa C, Khanna V, Kozak G. The cerebrospinalfluid in diabeticketoacidosis. N Engl J Med. 1971;284:283-90.

[43] Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organicacidosis: the case for itscontinued use. Ann Intern Med. 1987;106(4):615-8.

[44] Burghen G, Etteldorf J, Fisher J, Kitabchi A. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuousintravenous infusion in the treatment of diabeticketoacidosis in children. Diabetes Care. 1980;3:15-20.

[45] Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatricdiabeticketoacidosis: A randomizedclinical trial. JAMA Pediatrics. 2014;doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1211.

[46] Rameshkumar R, Satheesh P, Jain P, et al. Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of PediatricDiabeticKetoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. IndianPediatr. 2021;58(7):617-23.

[47] Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenousinsulintherapy in the treatment of diabeticketoacidosis in children. PediatrDiabetes. 2007;8(3):150-6.

[48] Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneousinsulinaspart and intravenousregularinsulin for the treatment of mild and moderatediabeticketoacidosis in pediatric patients. Endocrine. 2018;61(2):267-74.

[49] Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneousregularinsulin for the treatment of diabeticketoacidosis in children. PediatrDiabetes. 2017;18(4):290-6.

[50] Chase H, Garg S, Jelley D. Diabeticketoacidosis in children and the role of outpatient management. PediatrRev. 1990;11:297-304.

[51] Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabeticketoacidosis. Am J Dis Child. 1988;142(4):448-50.

[52] Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of bloodbetahydroxybutyratelevels in the management of diabeticketoacidosis in children. DiabetesTechnolTher. 2006;8(6):671-6.

[53] Bichard L, Rushworth R, Torpy D. Flash Glucose Monitoring Compared to Capillary Glucose Levels in Patients WithDiabeticKetoacidosis:PotentialClinical Applications. EndocrPract. 2021;27(8):813-8.

[54] Tasker RC, Acerini CL. Cerebraledema in childrenwithdiabeticketoacidosis:Vasogenicratherthan cellular? PediatrDiabetes2014;15(4):261–70.

[55] DeCourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MSD. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomaticcerebraledema in pediatricdiabeticketoacidosis: An 11-year retrospectiveanalysis of mortality. Pediatr Crit Care Med 2013;14(7):694–700.

SARS-CoV-2 infection in HIV-infected children and adolescents in Togo.
Infection à SARS-CoV-2 chez les enfants et adolescents infectés par le VIH au Togo.

Takassi. O [1],Fiawoo. M [2], Agbéko. F [2], Sogbo. K [1], Douti. N [2], Djadou. K [3]

[1] Université de Lomé, CHU Sylvanus Olympio, Lomé, Togo
[2] Université de Lomé, CHU Campus, Lomé, Togo
[3] Université de Lomé, CHR Tsévié, Tsévié, Togo

RESUME

Introduction : L'infection à SARS-CoV-2 et à VIH sont responsables des maladies qui ont rapidement atteint l'échelle de pandémie, provoquant une importante charge de morbi-mortalité accompagnée de la peur au sein des populations. L'objectif de cette étude était de décrire la séroprévalence et les signes cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 chez les enfants infectés par le VIH à Lomé en 2022.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale à visée descriptive et analytique réalisée du 01 Avril au 30 Juin 2022 chez les enfants et adolescents infectés par le VIH et suivis dans 03 sites (CHU SO, EVT et ACS). Les paramètres étudiés étaient sociodémographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Résultats : Au total 206 enfants et adolescents avaient été inclus dans l'étude. La séroprévalence au SARS-CoV-2 était de 85,4%. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 15 ans à 19 ans et 84,5% des enquêtés détectés positifs au SARS-CoV-2 n'étaient pas vaccinés. Parmi les cas positifs au SARS-CoV-2, 42 (23,9%) avaient signalés au moins un signe attribuable à la COVID-19. La toux (57,1%), la fièvre (42,9%) et les céphalées (45,2%) étaient les principaux symptômes rapportés.

Conclusion : Cette étude nous a permis de confirmer la fréquence de l'infection à SARS-CoV-2, ainsi que la théorie d'une prédominance des formes bénignes de COVID-19 sur les formes graves, dans cette population d'enfants immunodéprimés au VIH.

Mots clés : SARS-CoV-2, VIH, enfant.

ABSTRACT

Introduction : SARS-CoV-2 and HIV infection are responsible for diseases that have rapidly reached pandemic scale, causing a significant burden of morbidity accompanied by fear among populations. The aim of this study was to describe the seroprevalence and clinical signs of SARS-CoV-2 infection in HIV-infected children in Lomé in 2022.

Methods : This was a descriptive and analytical cross-sectional study conducted from April 01 to June 30, 2022 in HIV-infected children and adolescents followed up at 03 sites (CHU SO, EVT and ACS). Sociodemographic, clinical, biological and therapeutic parameters were studied.

Results : A total of 206 children and adolescents were included in the study. Seroprevalence of SARS-CoV-2 was 85.4%. The age group most affected was between 15 and 19 years, and 84.5% of respondents detected as positive for SARS-CoV-2 had not been vaccinated. Among SARS-CoV-2 positive cases, 42 (23.9%) had reported at least one sign attributable to COVID-19. Cough (57.1%), fever (42.9%) and headache (45.2%) were the main symptoms reported.

Conclusion : This study enabled us to confirm the frequency of SARS-CoV-2 infection, as well as the theory of a predominance of mild forms of COVID-19 over severe forms, in this population of HIV-immunocompromised children.

Key words: SARS-CoV-2, HIV, child.

Corresponding author :
TAKASSI Ounoo Elom, Service de pédiatrie, CHU Sylvanus Olympio, Lomé – Togo,
E.mail : elomtak@gmail.com,
Tél : +228 90877403

Introduction

Les pandémies de COVID-19 et de Sida ont déclenché des efforts massifs dans le monde entier pour développer des stratégies antivirales et caractériser les architectures virales, les propriétés biologiques et immunologiques et les résultats cliniques [1]. De nombreux experts initialement considéraient les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) comme un groupe vulnérable en ce qui concerne l'infection par le SARS-CoV-2 en raison d'un plus grand fardeau de certaines comorbidités, d'une inflammation systémique plus élevée malgré un traitement antirétroviral (TAR) efficace et d'un certain degré d'altération immunitaire même parmi ceux sous TAR efficace avec reconstitution [2]. Aux Etats Unis d'Amérique les résultats d'études réalisées chez les personnes vivant avec le VIH retrouvaient une prévalence de 3,8% d'infection au SARS-CoV-2 [3]. D'autres études ont retrouvé une prévalence du VIH de 0,8 % parmi 5 700 patients admis avec la COVID-19 dans 12 hôpitaux de la région de New York [4].

En Afrique la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les PVVIH était estimé entre 0,68 et 1,8 %. La prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 dans la population générale était estimée de 0,6 à 0,8 % [5].

Malgré un ensemble de preuves de plus en plus consolidées sur la COVID-19 dans la population générale, l'interaction entre le SARS-CoV-2 et l'infection par le VIH n'est toujours pas claire et les données sont parfois contradictoires [6]. Depuis la mise en œuvre de la vaccination contre la Covid-19, plusieurs pays ont inclus les personnes infectées par le VIH parmi les cibles prioritaires. D'autres estiment que les vaccins contre la COVID-19 apportent les mêmes avantages que pour n'importe quelle autre personne ou communauté. Ils protègent d'une maladie grave causée par le SARS-Cov-2 et réduisent potentiellement la transmission de ce virus [7].

Au Togo, une enquête nationale représentative de la population générale réalisée entre mai et juin 2021 a trouvé une séroprévalence de 65,5 % des anticorps anti SARS-CoV-2 sur un échantillon total de 7593 participants [8]. Une seconde étude transversale réalisée sur une population de 299 adolescents vivant dans les rues de la ville de Lomé, a permis d'observer une prévalence de 63,5 % des infections à SARS-CoV-2 [9]. Cependant aucune étude concernant la séroprévalence, les données cliniques et biologiques de l'infection à SARS-CoV-2 spécifiquement chez les enfants infectés par le VIH n'a été réalisée dans notre pays le Togo d'où l'intérêt de cette étude.

Notre étude avait donc pour objectif d'estimer la séroprévalence de l'infection à SARS-Cov-2 et de décrire les signes cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 chez les enfants infectés par le VIH à Lomé en 2022.

Matériel et méthode

Cadre d'étude :

Cette étude se déroulait dans les unités de suivi des enfants vivants avec le VIH du service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire-Sylvanus Olympio (CHU-SO) et dans les centres de Santé Lucia et l'ACS (Action Contre le SIDA).

Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale à visée descriptive et analytique avec une collecte prospective qui se déroulait du 01 avril au 30 juin 2022.

Population d'étude :

La population étudiée était constituée par tous les enfants vivant avec le VIH et suivis dans les centres précédemment énumérés à savoir (CHU-SO, CMS Lucia, CMS ACS).

Critères d'inclusion :

Tout enfant et adolescent âgé de 19 ans au plus, qui était suivi pour infection à VIH dans les trois centres choisis, vu en consultation de suivi lors de la période d'enquête, et avait donné son consentement éclairé (pour les adolescents) ou avait reçu le consentement éclairé d'un parent pour les moins de 18 ans.

Critères de non-inclusion :

Tout enfant infecté par le VIH qui n'était pas suivi dans les trois centres où a lieu l'enquête et les enfants qui étaient suivis dans les différents centres mais n'étaient pas vus lors de la période d'enquête.

L'échantillonnage :

Nous procédions à un échantillonnage de volontaire avec une sélection systématique de tous les enfants remplissant les critères d'inclusion.

Collecte des données :

Un questionnaire développé et prétesté pour les besoins de l'étude était utilisé. Ce questionnaire permettait de renseigner les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'étude) ; les données anamnestiques (notion de contage, antécédents de COVID-19) ; donnés cliniques (fièvre, céphalée, courbature, rhinorrhée, toux, douleur de gorge, douleur abdominale, diarrhée, fatigue, dyspnée, anosmie) ; données biologiques (charge virale, sérologie VIH1 et VIH2) données thérapeutiques vis-à-vis de l'infection à VIH.

Une charge virale inférieure à 50 copies/ml est dite indétectable. On parle d'échec virologique si la charge virale est supérieure à 1000 copies/ml.

Prélèvement veineux :

Un prélèvement de 4 ml de sang veineux était réalisé au niveau du pli du coude dans un tube EDTA pour chaque participant pour la recherche des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Les prélèvements étaient ensuite transférés au laboratoire du centre national de référence sur le VIH et les hépatites virales (CHU-SO). Enfin, des aliquotes de plas-

mas étaient réalisés puis convoyés au laboratoire de virologie de l'Hôpital Bichat Claude Bernard (Paris, France) pour le dosage des IgG anti-protéine S.

Analyses des données :

Données biologiques

Les IgG anti-S du SARS-CoV-2 étaient mesurées à l'aide du kit automatisé Abbott SARS-CoV-2 IgG (chimiluminescence microparticule immuno-assay, CLIA) (Abbott, IL, USA) en utilisant la plateforme Alinity selon les instructions de fabricant. Un échantillon était considéré comme positif si on y notait la présence d'anticorps anti-protéine S.

Analyse statistique

Nous réalisions une analyse descriptive et les résultats étaient présentés sous forme d'effectifs et de proportions pour les variables catégorielles. Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de médianes avec leur intervalle interquartile (IQR). Le test de la somme des rangs de Kruskal-Wallis ou le test de Wilcoxon, le test Exact de Fisher et le test de Chi-carré étaient utilisés pour étudier et comparer les facteurs tels que la charge virale, le sexe, l'âge, la ligne thérapeutique, la vaccination anti-covid et leur lien avec la positivité de la sérologie au SARS-CoV-2 avec un degré de significativité p≤0,05 le cas échéant. Les prévalences des anticorps contre le SARS-CoV-2 étaient estimées avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Considérations éthiques règlementaires

L'approbation éthique était obtenue auprès du Comité de Bioéthique de Recherche en Santé du ministère de la santé du Togo (n°002/2021/CBRS). De plus l'autorisation de la direction du CHU-SO, du Chef service de la pédiatrie du CHU-SO, de la direction des CMS Lucia et ACS était obtenus. Les participants potentiels étaient informés de l'objectif et des procédures de l'étude. Le consentement éclairé des participants de plus de 18 ans a été obtenu. Pour les participants mineurs, le consentement des tuteurs légaux et l'assentiment des enfants a été obtenu. La confidentialité était rigoureusement garantie car les prélèvements étaient identifiés dans l'anonymat par des numéros.

Résultats

Au total 206 enfants et adolescents étaient inclus dans l'étude. La moyenne d'âge des enquêtés était de 15 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle des enfants de 15ans à 19 ans. La répartition des enquêtés en fonction du sexe a permis de noter au tant de filles que de garçons avec 104 filles (50,5 %). Il en ressortait une sex-ratio M/F de 0,98.

Séroprévalence de l'infection à SARS-CoV-2

La répartition des enquêtés en fonction de la séroprévalence du SARS-CoV-2, notait que 176 enquêtés avaient une sérologie positive au SARS-CoV-2 soit une séroprévalence globale de 85,4%. La tranche d'âge la plus touchée par le SARS-CoV-2 était de 15 ans à 19 ans soit 97/105 adolescents (92,4%). Dans la tranche d'âge des moins de 5 ans qui comptait 4 enfants, tous les 4 enfants (100%) étaient positifs au SARS-CoV-2 (p < 0,001). Sur les 108 enquêtés du niveau secondaire 90,7% étaient positifs au SARS-CoV-2 et 7 universitaires sur 8 (87,5%) étaient positifs au SARS-CoV-2 (p= 0,010). Le tableau 1 présentait la séroprévalence des enquêtés selon les différentes tranches d'âge et le niveau d'études.

Tableau 1: Séroprévalence de l'infection à SARS-CoV-2 selon l'âge, le sexe et le niveau d'études

	Anti-S serology			
	Negative N = 30[1]	Positive N = 176[1]	Total N = 206[1]	p-value[2]
Sexe				0.214
Féminin	12 (11.5)	92 (88.5)	104 (100.0)	
Masculin	18 (17.6)	84 (82.4)	102 (100.0)	
Tranche d'âge				<0.001
<5	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	
[5-10[	14 (40.0)	21 (60.0)	35 (100.0)	
[10-15[	8 (12.9)	54 (87.1)	62 (100.0)	
[15-19]	8 (7.6)	97 (92.4)	105 (100.0)	
Niveau d'étude				0.010
Non scolarisé	0 (0.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	
Primaire	18 (25.7)	52 (74.3)	70 (100.0)	
Secondaire	10 (9.3)	98 (90.7)	108 (100.0)	
Universitaire	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (100.0)	

[1]n (%); Median (25%-75%)
[2]Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Sur les 176 enquêtés qui avaient une sérologie positive au SARS-CoV-2, 163 étaient non vaccinés (84,5%). Les 11 enquêtés qui avaient reçus une dose de vaccin contre Covid-19, avaient tous leur sérologie au SARS-CoV-2 positive. Deux enquêtés avec une sérologie au SARS-CoV-2 positive ne savaient pas qu'il existait des vaccins contre la maladie à covid-19. La séroprévalence selon le statut vaccinal contre la maladie à covid-19 était présenté dans le tableau 2.

Tableau 2: Séroprévalence de l'infection à SARS-CoV-2 selon le statut vaccinal

	Anti-S serology			
	Negative N = 30[1]	Positive N = 176[1]	Total N = 206[1]	P value[2]
Vaccination contre la COVID-19				0.465
Ne sais pas	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	
Non	30 (15.5)	163(84.5)	193(100.0)	
Oui	0 (0.0)	11(100.0)	11 (100.0)	

[1]n (%); Median (25%-75%)
[2]Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Parmi les 123 enfants qui avaient leur charge virale au VIH indétectable 105 (85,4%) avaient leur sérologie positive au SARS-CoV-2 (Tableau 3).

Tableau 3: Séroprévalence du SARS-CoV-2 selon la charge virale VIH

	Anti-S serology			
	Negative N = 30[1]	Positive N = 176[1]	Total N = 206[1]	p-value[2]
Charge virale VIH				0.846
<50	18 (14.6)	105 (85.4)	123 (100.0)	
>1000	7 (16.7)	35 (83.3)	42 (100.0)	
50-1000	5 (12.2)	36 (87.8)	41 (100.0)	

[1]n (%); Median (25%-75%)
[2]Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Caractéristiques cliniques liées à la COVID-19

Le symptôme le plus fréquemment rapporté était la toux (57,1%) soit chez 24 enfants, suivi des céphalées chez 45,2% des enquêtés soit 19 enfants. Les antécédents de symptômes rapportés ne variaient pas significativement selon le sexe. La répartition des symptômes attribuables à la COVID-19 rapportés par les enquêtés selon le type de signes et le sexe était présenté dans la tableau 4.

Tableau 4: Répartition des enquêtés selon les antécédents de symptômes attribuables à la COVID-19 selon le sexe

	Sexe			
	Féminin N = 18[1]	Masculin N = 24[1]	Total N = 42[1]	p-value[2]
Fièvre	6 (33.3)	12 (50.0)	18 (42.9)	0.280
Céphalées	9 (50.0)	10 (41.7)	19 (45.2)	0.591
Douleur articulaire	4 (22.2)	4 (16.7)	8 (19.0)	0.706
Douleur de gorge	4 (22.2)	1 (4.2)	5 (11.9)	0.146
Rhinorrhée	4 (22.2)	6 (25.0)	10 (23.8)	>0.999
Dyspnée	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	0.429
Anosmie	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	0.429
Douleur abdominale	3 (16.7)	7 (29.2)	10 (23.8)	0.473
Diarrhée	2 (11.1)	5 (20.8)	7 (16.7)	0.679
Toux	10 (55.6)	14 (58.3)	24 (57.1)	0.857

[1]n (%)
[2]Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Discussion

Cette étude prospective, transversale à visée descriptive et analytique était réalisée dans trois centres simultanément au moment où le confinement général était toujours en vigueur ce qui n'avait pas rendu le recrutement des enquêtés aisé. Certains parents avaient refusé de faire prélever leur enfant. Mais le caractère prospectif avait permis de limiter les biais méthodologiques et d'avoir des données fiables. Cette étude de la séroprévalence du SARS-CoV-2 avait la particularité d'être la première chez les enfants infectés par le VIH au Togo, depuis l'avènement de la maladie à COVID-19. La force de cette étude résulte dans le fait qu'elle est la première étude sur la séroprévalence du SARS-CoV-2 chez les enfants vivant avec le VIH au Togo.

Cette étude réalisée chez les enfants et adolescents infectés par le VIH avait permis de retrouver une séroprévalence au SARS-CoV-2 de 85,4 %. La différence de séroprévalence entre les deux sexes n'était pas statistiquement significative (p = 0 ,123). Cette séroprévalence était élevée par rapport à ceux rapporté à Madrid en 2022, qui avait retrouvé une séroprévalence de 13,3% chez les enfants infectés par le VIH [10]. Au Mozambique durant la même année au cours d'une étude comparative portant sur de la séroprévalence selon le statut VIH chez des jeunes de 18 à 24 ans, la séroprévalence au SRAS-CoV-2 était de 46,8 % (95 %CI 42,6-51,2) pour le groupe des non infectés par le VIH et de 35,9 % (IC 95 % 25,3-47,5) chez les enquêtés infectés par le VIH [11]. Ceci montre une variation des séroprévalences en fonction des pays, des dispositifs sanitaires et des moyens mis en œuvre pour la prévention de l'infection dans chaque pays.

La tranche d'âge la plus touchée par l'infection à SARS-CoV-2 était celle de 15- 19 ans (92,4%). Les 4 enfants qui avaient moins de 5 ans étaient tous positif au SARS-CoV-2 avec une différence statistiquement significative entre les différentes tranches d'âge (p < 0,001). Ce qui permettait d'évoquer un risque d'exposition au SARS-CoV-2 plus élevé chez les moins de 5 ans et les plus de 15 ans. Ces résultats étaient comparables à ceux de Sanchez et al. à Madrid en 2022, qui avait trouvé que les patients avec une infection confirmée par le SARS-CoV-2 avaient tendance à être plus âgés que les autres [10].

Chez les enquêtés du niveau secondaire, 90,7% étaient positifs au SARS-CoV-2. Au niveau universitaire 87,5% étaient également positifs au SARS-CoV-2 avec une différence statistiquement significative (p= 0,010). Au Mozambique, chez les jeunes de 18 à 24 ans la séroprévalence était plus élevée chez les étudiants que chez les travailleurs (aOR :2,02[0,95CI 1,01-4,21]) et chez les personnes présentant des symptômes (aOR :1,52[0,95CI 1,01-4,21]). Il n'y avait pas de différence en fonction du statut VIH (aOR :0,663[95%CI 0,406-1,069]) [11].

Cette différence significative de l'infection à SARS-CoV-2 entre les différentes tranches d'âge s'expliquerait par le fait que, d'abord les adolescents avaient probablement plus d'interactions sociales et des comportements plus à risque, alors que les enfants plus jeunes étaient probablement plus consciemment protégés contre l'exposition au virus par leurs parents. Le fort taux d'infection par SARS-CoV-2 des enfants non scolarisés pouvait aussi s'expliquer par le fait qu'ils étaient contaminés par les parents ou autres enfants de la fratrie et aussi du fait que la taille de cette tranche de population dans notre échantillon est faible.

Aucun signe de gravité n'a été retrouvé chez les enfants et adolescents co-infectés par le VIH et la COVID-19. La toux et les céphalées étaient les symptômes les plus souvent rapportés. Une étude de cohorte collaborative portant sur l'incidence et la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les enfants et adolescents séropositifs au VIH en Europe avait été réalisée pour évaluer l'incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2 et la gravité de la maladie chez les enfants et les jeunes séropositifs issus de cohortes de neuf pays européens. Sur les 1717 inclus, avec une durée médiane de durée médiane de suivi de 20,1 mois, 134 (8 %) avaient une infection documentée par le SRAS-CoV-2, Tous les cas symptomatiques présentaient une maladie à COVID-19, seuls trois enquêtés avaient été hospitalisés et aucun décès n'a été signalé. Les symptômes ressentis étaient essentiellement la toux (31%), l'anosmie (26%), et les céphalées (26%). [12]. Ce qui démontre la prédominance des formes bénignes au cours de cette co-infection.

Conclusion

Au terme de cette étude transversale prospective et analytique sur la séroprévalence du SARS-CoV-2, menée chez les enfants et adolescents infectés par le VIH et pris en charge dans trois centres de santé à Lomé (CHU-SO, CMS Lucia, CMS ACS), nous pouvons dire que la séroprévalence du SARS-CoV-2 chez les enfants et adolescents infectés par le VIH était élevée, plus de deux tiers des enquêtés avaient une sérologie positive au SARS-CoV-2 soit une séroprévalence de 85,4 %. Parmi lesquels 51 enquêtés ont eu à présenter une symptomatologie imputable au COVID-19 à type de toux et de céphalées. Les facteurs tels que l'âge et le niveau d'étude avaient une incidence significative sur la séroprévalence au SARS-CoV-2 des enfants infectés par le VIH enrôlés dans cette étude. Probablement lié au rôle des écoles dans la propagation du virus.

Cette étude a également permis de confirmer la fréquence de l'infection à SARS-CoV-2 ainsi que la théorie d'une prédominance des formes bénignes de la COVID-19 sur les formes graves avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë, chez cette population d'enfants et d'adolescents infectés par au VIH.

Conflit d'intérêt

Non

Références

[1] Duerr R, Crosse KM, Valero-Jimenez AM, Dittmann M. SARS-CoV-2 Portrayed against HIV : Contrary Viral Strategies in Similar Disguise. Microorganisms.2021 Jun 27 ;9(7):1389.

[2] Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection par le SARS-CoV-2 et le VIH chez un patient de la ville de Wuhan, en Chine. J Med Virol. 2020 ; 92(6):529–530.

[3] Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. Description de la COVID-19 chez les personnes infectées par le VIH : une cohorte prospective monocentrique. Lancette VIH. 2020.

[4] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Présentation des caractéristiques comorbidités et résultats parmi 5700 patients hospitalisés avec COVID-19 dans la région de New York. J Am Med Assoc. 2020 ;323 :2052–2059.

[5] Cooper T, Woodward B, Alom S, Harky A. Résultats de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients atteints du VIH/sida : une revue systématique. VIH Med 2020 ; 21 : 567–77.

[6] Prabhu S, Poongulali S, Kumarasamy N. Impact du COVID-19 sur les personnes vivant avec le VIH : un examen. J Virus Erad 2020 ; 6 : 100019.

[7] ONUSIDA. Les vaccins contre la COVID-19 sont sans danger pour les personnes vivant avec le VIH [En ligne]. ONU, [01/06/2021]. Disponible à https//wwwunaids.org/fr//covid19.

[8] Konu R, Conde S, Gbeassor-komlan A, Sadio J, Tchankoni M, Anani J et al. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence in Togo, May-June 2021 : a cross-sectional, nationally representative, age-stratified serosurvey. https://www.researchsquare.com/article/rs2072529/v1

[9] Sadio AJ, Ferré VM, Konu RY, Dagnra AC, Descamps D, Ekouevi DK, Charpentier C. High SARS-CoV-2 seroprevalence among street adolescents in Lomé, Togo, 2021. BMC Infect Dis. 2023 Apr 3;23(1):200.

[10] Sánchez A.B, Epalza C, Navarro M.L, Alcolea S, Garcia L.E, Martin S.G. SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents Living With HIV in Madrid. The Pediatric Infections Didease Journal. 2022 : 41(10), 824-826.

[11] Benoni R, Casigliani V, Zin A, Giannini D, Ronzoni N, Di Chiara C, Chhaganlal K, Donà D, Merolle A, Dos Anjos HG, Chenene F, Tognon F, Putoto G, Giaquinto C. SARS-CoV-2 seroprevalence and associated factors, based on HIV serostatus, in young people in Sofala province, Mozambique. BMC Infect Dis. 2023 Nov 17 ;23(1):809. doi: 10.1186/s12879-023-08808-6.

[12] The European Pregnancy and Paediatric Infections Cohort Collaboration (EPPICC) study group. Incidence and severity of SARS-CoV-2 infection in children and young people with HIV in Europe. AIDS. 2023 Aug 1;37(10):1633-1639. doi: 10.1097/QAD.0000000000003610.

Intérêt de la pro-calcitonine pour le diagnostic des infections bactériennes sévères chez les nourrissons de moins de 6 mois

Tej. A [1], Bousetta. S [2], El Gardallou. M [3], Soyah . N [1], Kbaili . R [1], Tilouche . S [1], Bouguila . J [1], Ferchichi. S [2], Chahed. H [2], Boughammoura. L [1]

[1] Service de pédiatrie, hôpital FarhatHached, Sousse
[2] Service de biochimie, hôpital FarhatHached, Sousse
[3] Service d'épidémiologie, faculté de médecine IbnJazzarSousse

RÉSUMÉ

Introduction : La prise en charge des petitsnourrissons fébriles est souvent délicate.La Procalcitonine (PCT) nouveaubiomarqueur paraît prometteur pour le diagnostic des infections bactérienne (IB).

Objectifs : Étudier les performances diagnostiques de la PCT par rapport aux paramètres biologiques de routine (CRP, GB) au près d'une population de nourrissons âgés de moins de 6 mois hospitalisés au service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire (CHU) FarhatHached de Sousse et déterminer les facteurs prédictifs d'IB chez cette même population.

Méthodes : Il s'agit d'une étudeprospective menée sur 8 mois auprès des nourrissons fébriles admis au service de pédiatrie du CHU FarhatHached Sousse. Les performances diagnostiques de la procalcitonine,protéine –C réactive (CRP) et les leucocytes pour la détection des infections bactériennes sévères (IBS) ont été décrits et comparés pour l'ensemble de la population et dans les deux groupes de patients avec et sans infection bactérienne. Les seuils optimaux ont été déterminésà partir de la courbe « ReceiverOperating Characteristic ».

Résultats : Parmi les 103 nourrissons inclus, 42(40,8%; IC95%=[34,60%-47,00%])) avaient une infection bactérienne sévère. Les Infections urinaires étaient les plus fréquentes (12,62%).
La PCT sérique était supérieure aux tests de diagnosticsde pratique courante en laboratoire (CRP et GB) pour la détection des IBS chez notre population d'étude. De plus, une valeur seuil de PCT de 0,3ng / mLinférieure à la valeur seuil traditionnelle de 0,5 ng / mL permet de mieux prédire une IBS. En analyse de régression logistique multivariée,une fièvre ≥39°, la PCTet la CRP étaient toutes associées de manière indépendante aux IBS.

Conclusion : Notre travail vient confirmer que le dosage de la PCT devant un état fébrile chez les nourrissons de moins de 6 mois, constitue un test biologique ayant une bonne spécificité et sensibilité pour le diagnostic des IBS. Une valeur de PCT<0,3ng/ml à l'admission pourrait éviter la prescription abusive d'antibiotiques vue la forte probabilité d'absence d'IBS.

Mots clés : Pocalcitonine, protéine C reactive, fièvre, infection bactérienne, nourrisson

ABSTRACT

Introduction : The management of febrile infants is often difficult. Procalcitonin, has demonstrated is potential as an acute –phase biomarker for severe bacterial infections.

Objective : The aim of this study is to compare the biologic parameters: procalcitonin,C-reactive protein, white blood cell and absolute neutrophil cell counts in detecting of severe bacterial infections and to confirm that the serum PCT level was more sensitive and specific in the detection of bacterial infection.

Materials and methods: This prospective study included infants less than 6 months with fever over a period of 8 months. The diagnostic characteristics of procalcitonin,C-reactive protein, white blood cell and absolute neutrophil cell counts for detecting severe bacterial infections were described and compared for overall population and for subgroups of infants. Laboratory tests cutoff values had been calculated based on receiver operating curve analysis.

Auteur Correspondant :
Dr Amel Tej :
Mail : ameltej@yahoo.fr

Results: Among 103 infants included, 42(40, 8%; IC95%= [34, 60%-47, 00%])) were diagnosed as having a severe bacterial infections. Median of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells count and absolute neutrophil count were singificatively higher in this group than in non –severe bacterial infection patients. Procalcitonin at a threshold of 0.305 ng/ml was the most effective for the identification of severe bacterial infection with a sensitivity of 90, 5; IC95% [76, 5-96, 9] and a specificityof 62, 3; IC95% [48, 9-74, 1]83.7%. In the multivariate analysis, procalcitoninat a threshold of 0.305 ng/ml, C reactive protein and fever ≥39° were associatedwithseverebacterial infections.

Conclusion : Our results have deduced that procalcitonin has better characteristic compared with traditional screening tests for identifying febrile infants less than 6 months with severe bacterial infection.

Key words: Procalcitonin, C-reactive protein, fever, bacterial infection, infant

INTRODUCTION

La fièvre chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois constitue un motif de consultation fréquent en pédiatrie. L'origine bactérienne est à redouter chez cette population. En effet, la prévalence desinfections bactériennes sévères, majoritairement représentées par les infections urinaires, les méningites et les bactériémies[1], est estimée entre 6 et 14% chez les nourrissons moins de 3 mois[1,2].

Ces jeunes nourrissons fébriles ont, souvent, des symptômes peu ou non spécifiques et un examen clinique rarement contributif[3]. Ainsi, la distinction peut être difficile entre les nourrissons ayant une infection virale (IV) et ceux atteints d'une infection bactérienne (IB), et pour lesquels tout retard de prise en charge adéquate pourrait avoir des conséquences graves.

En pratique quotidienne courante, nous utilisons souventles taux des globules blancs (GB) et la protéine C réactive (CRP) pour s'orienter vers l'origine bactérienne. Cependant, aucun de ces marqueurs biologiques n'a été suffisamment documenté à être assez sensible et spécifique pour dicter fermement la conduite à tenir devant une suspicion d'IB chez les enfants [4].

Ainsi, dans ce contexte, que la Procalcitonine (PCT) nouveau biomarqueur paraît prometteur. Il s'agit d'un précurseur de la calcitonine, produit, principalement, par le foie. À l'état physiologique, elle est indétectable dans le plasma, mais elle augmente rapidement en cas d'inflammation. Son ascension rapide dépasse celles des autres biomarqueurs de l'inflammation tels que la CRP et GB, et devient détectable dans le plasma au bout de 3 à 4 heures avec une demi vie de 22-32 heures [5]. De plus, sa haute précision comme marqueur de l'infection a été démontrée chez les adultes, particulièrement en cas de sepsis [6]. Toutefois, les résultats rapportés dans la littérature restent contrastés chez la population pédiatrique et la sensibilité, ainsi que la spécificité varient largement entre les études. Par ailleurs, le seuil optimal à adopter pour la PCT constitue encore un sujet de débat [7].

C'est dans ce cadre que nous avons mené ce travailau près d'une population de nourrissons âgés de moins de 6 mois hospitalisés au service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire (CHU) FarhatHached de Sousse avec les objectifs d'étudier, dans un premier temps, les performances diagnostiques de la PCT par rapport aux paramètres biologiques de routine (CRP, GB)et à déterminer, dans un second temps les facteurs prédictifs d'IB dans cette population pédiatrique.

METHODES:

Type d'étude:

Une étude prospectivea été menée sur une période de 8 mois (du 1er mai au 31 décembre 2016) auprès des nourrissons hospitalisés pour fièvre aigue au service de pédiatrie du CHU FarhatHachedde Sousse.

Population d'étude:

Tous les nourrissons âgés entre 7 jours et 6 mois admis au service de pédiatrie pour fièvre aigue ont été inclus dans l'étude. La fièvre étant définie par une température supérieure à 38°C, qu'elle soit constatée à l'admission ou à domicile.

Nous n'avons pas inclus les nourrissons:

- âgés de moins de 7 jours (afin d'éliminerl'éventualité de toute infection néonatale précoce et l'augmentation physiologique de la PCT au cours des premiers jours de vie)
- ayant une fièvre prolongée (> 5 j)
- ayant reçu une antibiothérapie dans les 48 heures précédant l'admission
- ayant une comorbidité (déficit immunitaire, malformation congénitale ...)
- ayant été hospitalisés antérieurement (afin d'exclure une infection nosocomiale)
- ayant reçu une vaccination dans les 48 heures précédentes

En se basant sur le diagnostic final, les nourrissons ont été classés en deux groupes:

➢Groupe des infections bactériennes sévères (IBS):regroupant les cas de bactériémies, sepsis, pyélonéphrites aigues, méningites bactériennes, pneumopathies, gastroentérites bactériennes et les infections ostéo-articulaires.

Par ailleurs, étaient considérées comme infections bactériennes invasives (IBI) les méningites bactériennes, les bactériémies et les septicémies.

➢Groupe sans IBS ou groupe des infections virales. Ces dernières étaientreprésentées essentiellementpar les infections de la sphère ORL, les infections respiratoires virales (pneumopathies, bronchiolites), les gastro-entérites virales, les méningites virales et la varicelle.

Collecte des données:

Toutes les données démographiques (sexe, origine, âge),cliniques (antécédents, température à l'admission, signes associés, données de l'examen clinique,), biologiques (CRP, PCT, Numération Formule Sanguine, Examen Cytobactériologique des Urines,.), radiologiques et de prise en charge thérapeutiques ont été recueillies à l'aide d'une fiche de collectepréalablement établie.

Dosage des biomarqueurs (PCT et CRP)

Le dosage de la PCT était réalisé par une méthode quantitative automatisée (Automate Elecsys 2010) selon une technique immuno-enzymatique; cette dernière nécessite l'utilisation d'un Kit (Brahams PCT). Les résultats obtenus ont été exprimés en nanogramme par millilitre [ng/mL]. La limite de détection est égale à 0.02 ng/mL. La valeur de référenceétait inférieureà 0,5ng/mL chez le sujet sain. Le dosage de la CRP était effectué sur un prélèvement de sang veineux, dans untube contenant un anticoagulant EDTA, par une méthode néphélémétrique. Lalimite de détection était de 3 mg/L. La valeur de référenceconsidérée était inférieureà 20mg/L chez le sujet sain.

Saisie et Analyse des données:

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS. Le seuil de signification a été fixé à 5%.Dans un premier temps, les caractéristiques des patients, leurs prises en charge et les diagnostics des infections bactériennes ont été décrits. Dans un second temps, les données de l'examen clinique et les valeurs des marqueurs inflammatoires dosés ont été comparées entre les patients avec ou sans IBS. Les variables catégorielles ont été comparées par le test de chi-2, les variables continues de distribution normale ont été comparées par le test t de Student et les variables continues de distribution non normale ont été comparées par le test de Mann-Whitney.

Les paramètres"sensibilité" (Se), "spécificité" (Sp) ont été calculéspour chacun des paramètres biologiques (PCT, CRP et GB)

Les seuils discriminatifs optimaux ont été déterminés pour chaque marqueur par l'intermédiaire de la courbe ReceiverOperatorCharacteristic(ROC) pour un maximum de l'entité (sensitivité + spécificité -1). Plus l'aire sous la courbeest grande (proche de la valeur de 1), plus le paramètre biologiqueest performant. Les performances extrinsèques des valeurs discriminatives établies par la courbe ROC étaient étudiées. Il s'agit de la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN).

Finalement, les variables indépendantes cliniques et biologiques (PCT, CRP et GB) significativement associées de manière uni-variée aux variables à expliquer ont été inclus dans un modèle de régression logistique. Les marqueurs inflammatoires ont été dichotomisés en variable binaire selon les seuils optimaux dans l'identification d'une IBS déjà identifiés par l'analyse de la courbe ROC.

3. RESULTATS:

Durant la période de l'étude (8 mois), 103 nourrissons ont été inclus. Ces patients se répartissaient en 63 garçons et 40 filles. La moyenne d'âge était de 68,33± 45,26 jours. Le principal signe objectivé, à l'examen clinique à l'admission, était la fièvre, retrouvée chez 83 nourrissons. L'hémogramme était pratiqué chez la majorité des nourrissons (99), montrant une hyperleucocytose (≥ 10 000 Cell/mm3) chez 54 cas, avec une valeur moyenne de 11 619 ± 10 800 Cell/mm3. Un Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU) a été réalisé chez 91 nourrissons. Cet examen est revenu positif chez 13 nourrissons. La culture de l'ECBU a identifié l'Escherichia coli chez 8 patients. Les autres examens complémentaires demandés sont présentés dans le tableau I.

Tableau 1: Etude des caractéristiques de la population de l'étude (N=103)

Variables	*Effectif (n) N=103*	*Pourcentage (%)*
Caractéristiques démographiques		
Age (Jours) M±ET	68,33± 45,26	
Sex Ratio (F/G)	0,63	
Caractéristiques Cliniques		
Présence de fièvre à l'admission	83	80,60
Caractéristiques Biologiques		
Globules Blanc (GB) Cell/mm³M±ET	11 619 ± 10 800	
PNN Cell/mm³ M±ET	5 783 ± 3 966	
CRP (mg/L) M±ET	***31,73*** ±45,33	
PCT ng/mL M±ET	***2,16*** ± 9,27	
Examens complémentaires demandés		
Hémogramme	99	96,11
ECBU	91	88,30
Ponction Lombaire	69	67,00
Radio-thorax	94	91,30
Echo-rénale	18	17,50
Hémoculture	18	17,50
Evolution		
Administration d'ATB (en 1ere intention)	59	57,28
Durée de séjour hospitalier (Jours) Med [Min-Max]	5 [1-59]	
Décès	5	4,90

M: Moyenne: ET: Écart Type; Med: Médiane; ECBU: Examen Cytobactériologique des Urines

Les diagnostics retenus, en se basant sur les critères clinico-biologiques, à la fin de l'épisode fébrile sont rapportés dans le tableau II. Les Infections urinaires étaient les plus fréquentes.

Quarante-deux nourrissons(40,8% IC95%=[34,60%-47,00%]) avaient une IBS. La prévalence des IBS était de (38%; IC95%=[31,80%-44,20%]) (30 cas parmi 79 nourrissonsâgés≤ 3 mois) dans le sous-groupe des nourrissons âgés de moins de 3 mois.Parmi les IBS, les IBI étaient les plus fréquentes (14,56%) suivies des Infections urinaires (12,62%) (Tableau II)

Tableau 2: Répartition des diagnostics retenus chez la population de l'étude (N=103)

			Effectif N=103	Pourcentage (%)
IBS	Pas IBI	Bronchiolite	4	3,88
		Gastro-entérite	3	2,91
		Infection Urinaire	13	12,62
		Pneumopathie	2	1,94
		Autres	5	4,85
	IBI	Méningite bactérienne	7	6,79
		Septicémie/Bactériémie	8	7,76
IV			61	59,22

IBS: Infection Bactérienne Sévère; IBI: Infection Bactérienne Invasive ; IV: Infection Virale

La médiane de durée de séjour était de 8 jours, allant de un jour à 59 jours.Les antibiotiques ont été prescrits chez59nourrissons (57,28). La famille des β-lactamines était la plus utilisée (Figure 1).

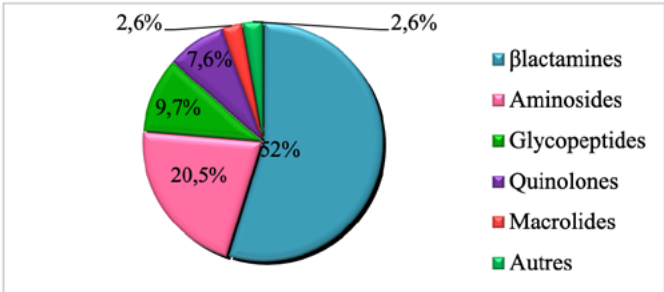


Figure 1 : Principales familles d'antibiotiques prescrits.

Au cours de l'évolution, 5cas décès ont été constatés (Tableau I).

Comparaison entre les deux groupes (IBS/IV):

La moyenne d'âge dans le groupe IBS était statistiquement plus élevée que dans le groupe IV (p=0,04).A l'admission, la présence de fièvre était similaire entre les 2 groupes (p=0,55).
Toutes les mesures biologiques (GB,PNN, CRP,PCT) étaient statistiquement plus élevées dans le groupe d'IBS. L'administration des antibiotiques était plus fréquente dans le groupe IBS (p<10-3). Ainsi, 17 patients du groupe IV (27,86%) ont été traités par excès.
La durée de séjour était, statistiquement, plus prolongée dans le groupe d'IBS (p<10-3). Les nourrissons ayant une IBS étaient plus exposés à avoir des complications ou au décès (p=0,002; p=0,01) (Tableau III).

Tableau 3: Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et évolutifs selon le type d'infection (IBS/IV)

Variables	IBS (n=42)	IV (n=61)	p
Caractéristiques démographiques			
Age (Jours) M±ET	79,86 ± 54,92	60,39 ± 35,55	***0,04***
Sex Ratio (F/G)	0,55	0,69	***0,59***
Caractéristiques cliniques			
Présence de fièvre à l'admission (%)	35 (83,33)	48 (78,68)	***0,55***
Caractéristiques Biologiques			
Globules Blanc (GB) Cell/mm³M±ET	12 913 ±90	10 705± 17	**0,028**
PNN Cell/mm³ M±ET	7 585 ± 4 559	4 508 ±2 909	***<10⁻³***
CRP (mg/L) M±ET	50,93± 63,83	18,41±18,41	**0,004**
PCT ng/mL M±ET	4,91± 14,16	0,26±0,31	**0,04**
Evolution			
Administration d'ATB (en 1ere intention) (%)	42 (100)	17 (27,86)	***<10⁻³***
Durée de séjour hospitalier (Jours) Med [Min-Max]	8 [2-59]	3 [1-39]	***<10⁻³***
Survenue de complications (IN) (%)	11 (26,2)	3 (4,9)	0,002
Décès (%)	5 (11,9)	0 (0)	0,01

M:Moyenne: ET: Écart Type
PNN: Poly Nucléaire Neutrophiles; CRP: C-Réactive Protéine: PCT: Procalcitonine; IN: Infection nosocomiale;ATB: Antibiotiques

Etude de la Performance diagnostique du dosage de la PCT par rapport aux marqueurs biologiques classiques (GB, PNN et CRP)

Selon la courbe ROC, le seuil optimal de la PCT afin de prédire IBS était de 0,305ng/mL avec une sensibilité de 90,5;IC95%[76,5-96,9], une spécificité de 62,3; IC95% [48,9-74,1], une VPP de 62,3; IC95% [48,9-74,1] et une VPN de 90,5; IC95% [76,5-96,9].
Le seuil optimal de la CRP était de 17mg/L avec une sensibilité de 66,7; IC95% [50,4-80,0], une spécificité de 67,2;IC95% [53,9-78,4], une VPP de 58,3 ; IC95%[43,3-72,1]et une VPN de 74,5; IC95%[60,7 -84,9].
Le seuil optimal des GB était de 11 850 Cell/mm3 avec une sensibilité de 57,1; IC95% [40,1-71,9], une spécificité de 65,6; IC95% [52,2-77,0], une VPP de 53,3 ; IC95% [38-68,1]et une VPN de 69; IC95% [55,3 -80,1] (Tableau IV).
Le tableau IV illustre également la spécificité (sp), la sensibilité (se), la VPP et la VPN de la CRP au seuils standards de 20 mg/L et 40 mg/L, la pro calcitonine au seuil standard de 0,5ng/mL.

Tableau 4: Sensibilité, Spécificité, valeurs prédictives positif et négatif[IC95%] des PCT, CRP et GB à différents seuils

Bio-marqueurs	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
PCT≥0,3 ng/mL	**90,5 [76,5-96,9]**	**62,3[48,9-74,1]**	**62,3[48,9-74,1]**	**90,5[76,5-**
PCT ≥0,5ng/mL	76,2 [60,2-87,4]	82 [69,6-90,2)	74,4 [58,5-86,0)	83,3 [71,0-
CRP ≥ 17 mg/L	**66,7 [50,4-80,0]**	**67,2 [53,9-78,4]**	**58,3 [43,3-72,1]**	**74,5[60,7 -**
CRP ≥ 20mg/L	64,3[48,0-78,0]	67,2[53,9-78,4]	57,4[42,3-71,1]	73,2[59,5-
CRP ≥ 40mg/L	40,5[26,0-56,7]	83,6[71,5-91,4]	63[42,5-79,9]	67,1[55,3-
GB ≥ 11 850 Cell/mm³	**57,1[41,1-71,9]**	**65,6 [52,2-77,0]**	**53,3[38,0-68,1]**	**69,0[55,3-**

Le calcul de l'aire sous la courbe ROC (AUC: Air undercurve) des différents paramètres biologiques a confirmé la supériorité de la performance du dosage

de la PCT au seuil de 0,3 ng/mL pour la détection IBS. L'aire sous la courbe ROC était la plus proche de 1 pour la PCT comparativement à celles de la CRP et GB (0,884 vs 0,702 vs 0,650) (Tableau V et Figure 2).

Tableau 5: Les Aires sous la courbe ROC et IC95% des différents marqueurs biologiques étudiés

	AUC [IC; 95%]	p
PCT ng/mL	0,884 [0,813-0,955]	$<10^{-3}$
CRP mg/L	0,702 [0,593-0,811]	0,001
GB cell/mm³	0,650 [0,539-0,761]	0,013

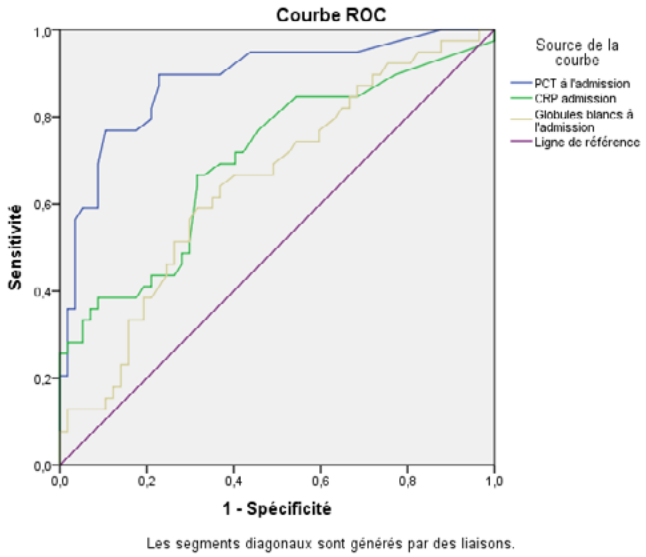


Figure 2 : Les courbes ReceiverOperatorCharacteristicsROC de la PCT, de la CRP, des GB et des PNN pour le diagnostic des IBS

Etude des facteurs prédictifs des infections bactériennes

Les données cliniques et biologiques ont été décrites et comparées de manière uni-variée et multivariée, selon que les nourrissons avaient une IBS versus pas IV (Tableau VI). Dans l'analyse uni variée, une température supérieure à 39°C était le seul élément clinique significativement lié à la présence d'une IBS(p=0,035) alors que tous les paramètres biologiques testés avaient des valeurs significatives. En analyse multi variée, seules la PCT à un seuil de 0,305 ng/ml et une CRP ≥ 17 mg/létaient des facteurs prédictifsde la présence d'IBSen association à une fièvre supérieure à 39°C (Tableau VI).

Tableau 6: Etude des facteurs prédictifs cliniques et biologiques prédictifs des IBS

	OR Brut [95% IC]	p	OR ajusté [95% IC]	p
Genre masculin	1,25 [0,55-2,81]	0,60	1,23 [0,39-3,88]	0,71
Age < 28j	1,22 [0,43-3,42]	0,70	0,71 [0,17-2,94]	0,63
T≥ 39 °C	3,05 [1,05-8,84]	***0,03***	4,7 [1,11-19,80]	0,03
PCT≥0,305 ng/mL	15,69[4,95-49,72]	$<10^{-3}$	7,9 [1,78- 34,98]	***<0,006***
CRP≥17 mg/L	4,1 [1,73-9,45]	***0,001***	4,17 [1,15-15,03]	0,02
GB≥11850cell/mm³	2,54 [1,13-5,7]	***0,02***	2,97 [0,90-9,75]	***0,07***

***OR**: Odds ratio*
***IC**: intervalle de confiance*

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons constaté que la PCT sérique était supérieure aux tests de diagnosticsde pratique courante en laboratoire (CRP et GB) pour la détection des IBS chez les nourrissons (âgés moins de 6 mois) fébriles se présentant à l'urgence sans foyer infectieux évident identifié à l'examen clinique. De plus, une valeur seuil de PCT de 0,3ng / mLinférieure à la valeur seuil traditionnelle de 0,5 ng / mLpermet de mieux prédire une IBS.Dans l'analyse de régression logistique multivariée, une fièvre≥39°, la PCTet la CRP étaient toutes associées de manière indépendante au IBS.

Etude des forces et faiblesses de l'étude:

Cette étude est parmi les rares études permettant d'évaluer l'intérêt de la pro calcitonine dans le diagnostic des IBS chez les nourrissons moins de 6 mois. Malgré qu'il s'agisse d'une étude descriptive, le recueil prospectif des données a permis de limiter l'existence de données manquantes. La principale limite de ce travail était liée à la faible taille d'échantillon.

Discussion des résultats:

La prévalence des infections bactériennes sévères était de 40,8% (IC95%=[34,60%-47,00%]) dans notre étude. Chez les nourrissons de moins de 3 mois, cette prévalence des IBS était de 38%(IC95%=[31,80%-44,20%]). Cette estimation se rapprochait de celle rapportée dans l'étude de Marick et al en Croatie[8],où la prévalence des IBS était de 45,9% chez la population des nourrissons âgés de moins de 6mois. Cependant, les IBS étaient plus fréquentes dans notre travail chez les nourrissons moins de 3 mois comparativement aux résultats des études rapportées dans la littérature: Espagne et Italie (26%) [9], USA (12,8%) [10]et France (6,8%)[11] (Tableau VIII).Cette variabilité entre les études peut être expliquée par une différence au niveau des définitions utilisées pour les IBS. En effet, les pneumonies bactériennes sont parfois exclues de la définition des IBS utilisée. De plus, certaines études font encore la distinction entre IBS prouvées et IBS possibles.

Tableau 7: Prévalence des Infections bactériennes selon la littérature

Auteurs	Pays	Population	Effectif	IBS (%)	% IBS prouvées	% IBS< 3mois
Notre étude	Tunisie	7j - 6mois	103	41,8	24,3	35,4
Markic[8]	Croatie	≤ 180 j	135	45,9	45,9	39,4
Gomez[9]	Espagne	< 3 mois	1112	/	26	26
Milcent[11]	France	7-91 j	2047	17,4	6,8	6,8
Maniaci[10]	USA	< 3mois	234	17,9	12,8	12,8
Manzano[12]	Canada	1-36 mois	328	16	/	/

Par ailleurs, conformément à la littérature[8,12–14] les infections urinaires étaient les infections bactériennes les plus fréquentes, représentant 12,62% des IB.Ceci est expliqué par l'incidence élevée des uropathies malformatives chez les garçons dans cette tranche d'âge[15]. D'autre part, la faible prévalence de la circoncision à cet âge s'avère un facteur significativement associé à une augmentation de l'incidence des infections urinaires[16].

Ainsi, l'analyse des urines, par exemple par les bandelettes urinaires, pourrait aider à améliorer la prise en charge pour les nourrissons de plus de 3mois. Les bandelettes urinaires avaient de bonnes performances diagnostiques dans ce groupe d'âge et chez les nourrissons plus âgés, de sorte que cette approche pourrait êtreadéquate pour le dépistage des infections urinaires[11]. En outre, la PCT est utile encore en tant qu'un facteur prédictif des cicatrices rénales tardives et du reflux vésico-urétéral [11].

Les septicémies et les méningites bactériennes,dans notre étude,ont été retrouvées chez 14,56%de l'ensemble des nourrissons. Ces résultats étaient plus élevés que ceux retrouvés dans la littérature[9,16].

La prise en charge des nourrissons fébriles sans foyer infectieux évidentreste un sujet de débat pour les cliniciens. Afin de minimiser le risque d'un diagnostic erroné chez un nourrisson atteint d'une IBS, de nombreux praticiens se fient aux directives et recommandations publiées et aux examens complémentaires, y compris les ponctions lombaires, en particulier chez les nourrissons de moins de 90 jours. Dans notre contexte tunisien, la prise en charge du nourrisson de moins de 3 mois est consensuelle : tout nourrisson hospitalisé pour fièvre et dont l'examen clinique ne met pas en évidence un foyer infectieux doit bénéficier d'un bilan infectieux complet comprenant une analyse d'urines, une radiographie du thorax, une ponction lombaire et un bilan biologique.

L'existence d'un biomarqueur capable d'identifier avec précision et rapidité une IBS chez les nourrissons sans source évidente d'infection permettrait d'éviter le recours à des procédures invasives telles que les ponctions lombaires et de réduire le recours aux antibiotiques et aux hospitalisations empiriques.

Bien que le dosage des GB soit toujours le biomarqueur le plus couramment utilisé dans la pratique clinique, ce marqueur avait la plus faible sensibilité (59%) et spécificité (68,4%) et de même pour l'AUC (0,650 [0,539-0,761]), comparativement aux autres marqueurs dans notre étude. Cette faible performance du dosage des GB a été,également,rapporté par Galetto-Lacour et al chez les enfants fébriles âgés de moins de 3 ans[17].

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP et PCT) sont également des bio-marqueurs largement utilisés pour le diagnostic de l'infection et / ou la septicémie et se sont révélés être de meilleurs prédicteurs de IBS que les globules blancs (GB).

Dans notre travail, à différents seuils, la CRP avait une sensibilité et une spécificité supérieures à celle des GB. Néanmoins, les conclusions d'une revue de la littérature [18], rapportés dans un article évaluant les études menées dans les services d'urgence en 2008, indiquent que non seulement la CRP a un intérêt moyen pour exclure le IBS chez un enfant fébrile, mais elle est peu utile pour exclure toute infection bactérienne.Ceci est dû au chevauchement significatif des valeurs de la CRP chez les enfants atteints d'infections virales et bactériennes. De toute évidence, si l'on veut obtenir une meilleure précision sur les IBS, les résultats d'autres marqueurs biologiques doivent également être utilisés. C'est ainsi que le dosage de la PCT a pris de l'intérêt d'autant plus que DE nombreuses études [9,11,19] ont rapporté la supériorité diagnostique de ce marqueur dans la prédiction des IBS, comparativement au GB et CRP.

Dans notre étude, la valeur seuil pour la PCT était de 0,305 ng/mL. Pour cette valeur, la PCT a présentéune spécificité de 90,5%,IC95%(76,5-96,9) et une spécificité de 62,3, IC95%((48,9-74,1) pour le diagnostic des IBS. Cette valeur du seuil optimal retrouvéétait similaire à la valeur retrouvée par Milcent at al en France [11] et dans la méta-analyse de England et al en 2014 (5 études sur sept publiés entre 2007 et 2012) [20]. Cependant ce seuil était largement inférieur à celui retrouvé dans la laméta-analyse de Tripella et al en 2017, le seuil les plus fréquemment retrouvé était 0,5ng/ml dans 9 études et 2ng/ml dans 6 études [21].

En considérant l'aire sous la courbe (AUC), la PCT était le meilleur marqueur biologique pour le diagnostic des IBS, comparativement aux autres marqueurs CRP, PNN et GB. Cette supériorité de la PCT a été largement supportée par la littérature [21,22]. Cependant, certains auteurs ont rapporté que la PCT avait des caractéristiques diagnostiques similaires à la CRP[11,19]. De plus selon la méta-analyse de Tripella et al [21], la performance de la PCT était meilleure pour le diagnostic des Infections bactériennes invasives (méningite, bactériémie/septicémie) comparativement aux IBS.

En étude multi variée, pour prédire l'existence IBS, en plus de l'état fébrile, le dosage combiné de la

PCT avec CRP s'avère plus prédicteur de l'infection. Dans la littérature, l'utilisation d'une combinaison de bio-marqueurs a été également largement discutée en association avec des critères cliniques. C'est l'exemple des critères de Rochester et du Lab-score [8]. Ce dernier développé par Galetto-Lacour et al[17], associe PCT, CRP et test urinaire et doté d'une bonne sensibilité (94%) et spécificité (81%). De plus, selon la revue de Van der Does et al[23], ce score permet une réduction significative de la prescription des antibiotiques s'il est associé à une bonne éducation thérapeutique.

CONCLUSION

Notre travail vient confirmer ce qui a été rapporté dans la littérature, que le dosage de la PCT devant un état fébrile chez les nourrissons de 6 mois, constitue un test biologique ayant une bonne spécificité et sensibilité pour le diagnostic des IBS. Une valeur de PCT< 0,3ng/ml à l'admission pourrait éviter la prescription abusive d'antibiotiques vue la forte probabilité d'absence d'IBS.

REFERENCES

[1] Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changingepidemiology of seriousbacterial infections in young infants. Pediatr Infect Dis J 2014;33:595–9.

[2] Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changingepidemiology of seriousbacterial infections in febrile infants withoutlocalizing-signs. PloS One 2010;5:e12448.

[3] McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation Scales to IdentifySeriousIllness in FebrileChildren. Pediatrics 1982;70:802–9.

[4] Yo C-H, Hsieh P-S, Lee S-H, Wu J-Y, Chang S-S, Tasi K-C, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactiveprotein and leukocytosis for the detection of seriousbacterial infections in childrenpresentingwithfeverwithout source: a systematicreview and meta-analysis. Ann Emerg Med 2012;60:591–600.

[5] Venturini E, Tersigni C, Chiappini E, Galli L, De Martino M. Use, abuse and misuse of biomarkers in paediatrics. J BiolRegulHomeost Agents 2016;30:1–10.

[6] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematicreview and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013;13:426–35.

[7] Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. CurrOpinPediatr 2014;26:292–8.

[8] Markic J, Kovacevic T, Krzelj V, Bosnjak N, Sapunar A. Lab-score is a valuablepredictor of seriousbacterial infection in infants admitted to hospital. Wien KlinWochenschr 2015;127.

[9] Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Dalt LD, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin in Well-Appearing Young Febrile Infants. Pediatrics 2012;130:815–22.

[10] Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in youngfebrile infants for the detection of seriousbacterial infections. Pediatrics 2008;122:701–10.

[11] Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, et al. Use of ProcalcitoninAssays to PredictSeriousBacterial Infection in Young Febrile Infants. JAMA Pediatr 2016;170:62. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3210.

[12] Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in childrenwithfeverwithout source. Arch Dis Child 2011;96:440–6.

[13] Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverishchildrenpresenting to the emergency department: aretrospectivestudy and literaturereview. Acta Paediatr Oslo Nor 1992 2012;101:271–7.

[14] Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervaix A. Impact of the Lab-Score on Antibiotic Prescription Rate in Childrenwith Fever without Source: A RandomizedControlled Trial. PLOS ONE 2014;9:e115061.

[15] Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best? Pediatrics 1998;101:E1.

[16] Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic performance of the lab-score in predictingsevere and invasive bacterial infections in well-appearingyoungfebrile infants. Pediatr Infect Dis J 2012;31:1239–44.

[17] Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Da Dalt L, et al. Validation of a laboratoryrisk index score for the identification of severebacterial infection in childrenwithfeverwithout source. Arch Dis Child 2010;95:968–73.

[18] Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. SystematicReview of the Diagnostic Accuracy of C-ReactiveProtein to DetectBacterial Infection in Nonhospitalized Infants and Childrenwith Fever. J Pediatr 2008;153:570-574.e3.

[19] Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers thatpredictseriousbacterial infection in infants under 3 months of agepresentingwithfever of unknownorigin. Arch Dis Child 2009;94:501–5.

[20] England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serumprocalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. J Emerg Med 2014;47:682–8.

[21] Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detectingserious and invasive bacterial infections in childrenwithfeverwithout apparent source: a systematicreview and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15:1041–57.

[22] Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, et al. Procalcitonin as a marker of seriousbacterial infections in febrilechildrenyoungerthan 3 yearsold. AcadEmerg Med Off J Soc AcadEmerg Med 2014;21:171–9.

[23] van der Does Y, Rood PPM, Haagsma JA, Patka P, van Gorp ECM, Limper M. Procalcitonin-guidedtherapy for the initiation of antibiotics in the ED: a systematicreview. Am J Emerg Med 2016;34:1286–93.

Hémosidérose pulmonaire révélant un déficit en HLA classe II chez un nourrisson de 9 mois.

Beddi. L ,Hassani. A, Hasbaoui. I, Nahi. C, Radi. A, Kmari. M, Ourrai. A, Abilkassem. R, Agader . A

Service de pédiatrie – Hôpital militaire d'instruction Mohamed V – CHU Ibn Sina – Rabat

INTRODUCTION

L'hémosidérose pulmonaire est une affection respiratoire rare et sévère chez l'enfant correspondant à une hémorragie alvéolaire chronique et/ou avec des exacerbations aigues. La présentation classique de l'HPI comprend une hémoptysie, une anémie et des opacités alvéolaires radiologiques(1). Nous rapportons ici un cas démonstratif, révélateur d'une pathologie rare et grave : le défaut d'expression des molécules HLA de classe II. Il s'agit d'une maladie génétique rare, à transmission autosomique récessive, liée à des mutations des gènes régulant l'expression des molécules HLA de classe II(2).

OBSERVATION

T.M, nourrisson de sexe masculin, âgé de 9 mois, admis pour une détresse respiratoire aiguë et pâleur. Le nourrisson avait dans les antécédents personnels une notion d'hospitalisation à l'âge de 7 mois pour bronchiolite aigue premier épisode. Dans les antécédents familiaux on notait une consanguinité de premier degrés, une mère asthmatique et deux décès dans la fratrie, une sœur à l'âge de 6 mois dans un tableau de détresse respiratoire et un frère à l'âge de deux mois de cause inconnue. La grossesse s'était déroulée sans particularité avec une naissance au terme de 37 semaines d'aménorrhée par césarienne dont l'indication était une présentation de siège avec un poids de naissance à 3500 g, un Apgar à 10/10 et une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Le développement psychomoteur s'avérait normal et l'allaitement était mixte avec une diversification alimentaire à l'âge de 6 mois.

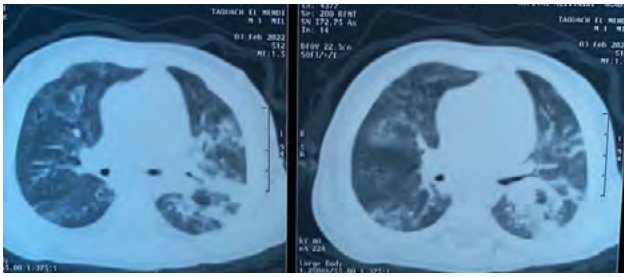
L'examen clinique trouvait à l'admission un nourrisson hypotonique, hyporéactif, en mauvais état général, fébrile à 38.5°C avec une fréquence cardiaque à 130 battements/min, une fréquence respiratoire à 65 cycles/min, une saturation artérielle en oxygène à 87% à air ambiante, un TRC<3 s, un poids à 9 kg (+1 DS), taille à 71 cm (+1 DS). Par ailleurs on notait une pâleur cutanéo muqueuse marquée, un tirage sous costal, un battement des ailes du nez et des râles crépitants diffus aux deux hémichamps pulmonaires. L'auscultation cardiaque était normale, sans souffle ni galop, les aires ganglionnaires étaient libres, il n'y avait pas d'hépato-splénomégalie ni de signes cutanés. La radiographie du thorax de face mettait en évidence un syndrome alvéolo-interstitiel diffus.

Figure 1 : Radiographie du thorax montrant des opacités alvéolo-interstitielles bilatérales.

Le diagnostic initialement retenu était celui d'une bronchiolite aigue deuxième épisode. Une hospitalisation était décidée avec une oxygénothérapie à 3 L/min, des nébulisations répétées au salbutamol et du méthylprednisolone par voie intraveineuse à raison de 2mg/kg toute les 8 heures. L'hémogramme montrait des leucocytes à 5800/mm3, des lymphocytes à 4200/mm3, une neutropénie sévère à 200/mm3, une anémie à 7.1 g/dl normochrome normocytaire. La CRP était à 35 mg/l et le le bilan infectieux (sérologie sarscov 2 avec IgG et IgM, PCR sarscov 2, ECBU) était négatif.

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Devant l'absence d'amélioration clinique franche avec persistance de la détresse respiratoire hypoxémiante et l'aggravation du syndrome anémique, une TDM thoracique était demandée.



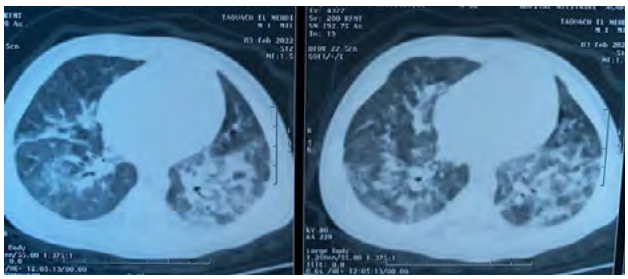


Figure 2 : TDM thoracique montrant un aspect de pneumopathie interstitielle bilatérale sévère.

L'échographie cardiaque était normale. Cette présentation clinique de bronchiolite était atypique et il s'agissait finalement d'une pneumopathie infiltrative diffuse vu l'aspect à la TDM thoracique.

APPROFONDIR L'ANALYSE SEMIOLOGIQUE

Al'interrogatoire, la consanguinité parentale de premier degrés et l'antécédent de deux décès dans la fratrie survenus avant l'âge d'un an attiraient l'attention. L'auscultation pulmonaire trouvait paradoxalement des fins râles sibilants contrastant avec la sévérité de la détresse respiratoire, ceci pouvant s'expliquer par l'anémie qui semblait être au devant du tableau.

APPROFONDIR LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Devant cette pneumopathie infiltrative diffuse, nous avons évoqué d'autres diagnostics étiologiques. En effet il est important d'évoquer une atteinte pulmonaire dans le cadre d'une maladie générale (collagénoses, vascularites, sarcoïdose, maladies de surcharge, histiocytose langhéransienne, infiltrations tumorales, syndromes lymphoprolifératifs, hémosidérose pulmonaire, tuberculose pulmonaire, infections opportunistes sur déficit immunitaire héréditaire ou acquis…). Les examens microbiologiques réalisés (PCR multiplex sur prélèvement nasale à la recherche du VRS, virus influenza, para influenza et adénovirus, la recherche de pneumocystis jirovecii dans les aspirations bronchique, sérologie cytomégalovirus) sont négatifs et le dosage de l'enzyme de conversion était normale. Devant les éléments atypiques précédemment décrits, le syndrome pneumo-anémique et le syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral. Un lavage broncho-alvéolaire était réalisé montrant un aspect très inflammatoire de la muqueuse bronchique. L'étude cytologique trouvait des macrophages à 46%, des lymphocytes 12%, PNN à 42%, une coloration de Perls positive, avec un score de Golde estimé à 187.

Figure 3 : aspect très inflammatoire de la muqueuse bronchique lors du LBA.

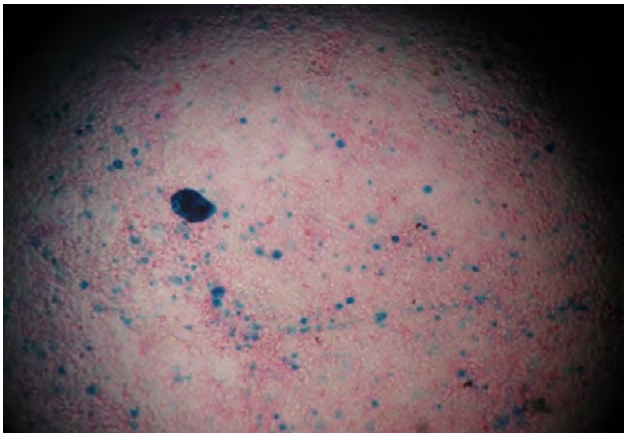


Figure 4 : coloration de Perls avec contenu des macrophages alvéolaires en bleu, intensité de la coloration fonction de la charge en hémosidérine.

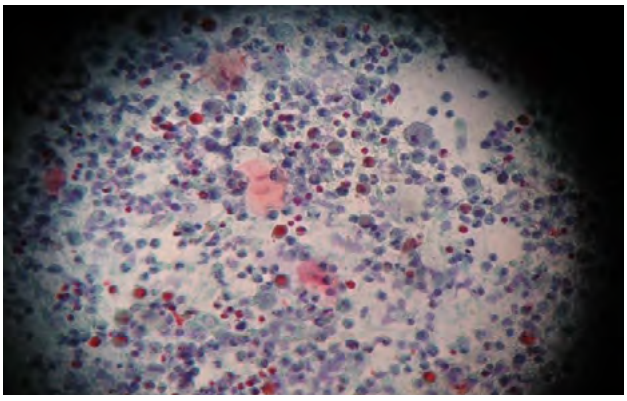


Figure 5 : coloration de Papanicolaou montrant des macrophages, de nombreux polynucléaires neutrophiles et de rares cellules malpigiennes.

Une telle présentation doit faire évoquer une infection opportuniste sur un déficit immunitaire acquis ou primitif, ce qui a imposé de s'interroger sur le statut immunitaire de notre patient. Le bilan de première intention dans ce contexte comprend un hémogramme, une sérologie VIH, un dosage pondéral des immunoglobulines et un immunophénotypage lymphocytaire. L'hémogramme a révélé une anémie et une neutropénie. Le dosage pondéral des immunoglobulines a mis en évidence un déficit en IgA. L'immunophénotypage lymphocytaire a précisé une proportion diminuée des lympho-

cytes CD3 et CD4 natifs et l'absence d'expression des molécules HLA de classe 2 sur les lymphocytes B et les monocytes. La recherche sur prélèvement de LBA d'un pneumocystis jirovecii et d'un cytomégalovirus était négative. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse a donc conduit à la découverte d'un déficit immunitaire combiné (déficit en HLA de classe 2) chez ce nourrisson.

DEMARCHE THERAPEUTIQUE

Prise en charge aux urgences pédiatriques (ne sera pas détaillée ici)

Traitement de l'hémosidérose pulmonaire

Ce nourrisson a reçu une corticothérapie à base de prednisone à la posologie de 2mg/kg/j, associée à un traitement adjuvent.

Prise en charge du déficit immunitaire

consistait à une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes toutes les 21 jours. Cependant en attendant de trouver un donneur compatible, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue le traitement de référence chez notre patient. Une antibioprophylaxie au cotrimoxazole à raison de 20mg/kg/j est débutée chez notre patient à fin de prévenir les infections opportunistes en l'occurrence la pneumocystose.

EVOLUTION

Après un recul de 4 mois, elle est marquée par la survenue d'une allo-immunisation (RAI positifs) surajoutée à l'anémie hémolytique auto-immune préexistante ayant comme conséquence des hémolyses aigues répétées nécessitant des transfusions sanguines itératives à un rythme de 3/ semaines. Cependant, sur le plan respiratoire, le nourrisson n'a plus refait de symptomatologie respiratoire.

DISCUSSION

L'hémosidérose pulmonaire est une pathologie rare mais grave. Une détresse respiratoire aiguë sifflante chez un nourrisson est fréquemment une bronchiolite aigue(3). Dans notre observation, plusieurs éléments atypiques ont fait douter de ce diagnostic : l'absence d'amélioration clinique franche après un traitement symptomatique bien conduit, le syndrome anémique associé et le syndrome alvéolo-interstitiel radiologique marqué, bien que ce dernier élément puisse s'associer à un tableau clinique de bronchiolite et à d'authentiques pneumonies virales (VRS, adénovirus, influenzae et parainfluenzae)(2).

En effet, certains signes d'alerte (les cytopénies chez notre patient) doivent être recherchés et orienter vers l'éventualité d'autres diagnostics tels qu'une pathologie respiratoire chronique (pneumopathies interstitielles diffuses, fibroses pulmonaires, dysplasies broncho-pulmonaires, mucoviscidose), ou un déficit immunitaire primitif(3). Ainsi le tableau respiratoire évoquant une bronchiolite a révélé une pneumopathie infiltrative diffuse, qui est l'hémosidérose pulmonaire. L'incidence de l'HPI est d'environ 0,24 à 1,23 par million d'habitants et affecte principalement les enfants (4). Dans la cohorte pédiatrique française, l'âge médian au diagnostic était de 4,3 ans (extrêmes : 0,8-14,0)(5). Chez notre patient, le délai diagnostique est de deux mois en raison de la symptomatologie parlante et de la intolérance de cette hémorragie intra-alvéolaire. L'une des limites de notre observation est que le diagnostic d'HPI n'a pas été confirmé par une biopsie pulmonaire. Cependant, en présence de macrophages chargés d'hémosidérine dans le LBA et de symptômes pulmonaires chroniques, un diagnostic d'HPI peut être posé(6) .La physiopathologie des hémosidéroses est inconnue, et différentes théories ont été avancées : environnementale, génétique, allergique ou autoimmune(5) . Les antécédents de deux décès inexpliqués dans la fratrie et le caractère récidivant ou persistant des symptômes nous a poussé à rechercher un déficit immunitaire, plus précisément un déficit en HLA classe II.Dans cette pathologie, les premières infections apparaissent en moyenne vers l'âge de 4 mois. Les modes de révélation les plus fréquents sont les infections broncho-pulmonaires récidivantes et la diarrhée chronique(2). L'infection par Pneumocystis carinii (anciennement appelé pneumocystis jirovecii) représentait 20 % des pneumopathies (7). Au plan immunologique, le déficit en HLA de classe II affecte les réponses immunitaires humorales (hypogammaglobulinémie) et cellulaires spécifiques (lymphopénie CD4 et défaut de réponse aux stimulations antigéniques)(2). Les molécules HLA de classe II sont des glycoprotéines hétérodimériques transmembranaires codées par des gènes situés sur le bras court du chromosome 6(2). Le déficit en HLA de classe II également appelé syndrome des lymphocytes nus est une maladie génétique rare (70 cas rapportés en 2001) et grave à transmission autosomique récessive pour laquelle on retrouve une consanguinité parentale dans environ 70 % des cas et une histoire familiale évoquant un déficit immunitaire dans 63 % des cas (7). La majorité des patients sont d'origine maghrébine(8). Les données de la littérature montrent que l'hémosidérose pulmonaire est plutôt fréquemment associée à l'intolérance aux protéines de lait de vache (syndrome de Heiner), à la maladie cœliaque (syndrome de Lane-Hamilton), ainsi qu'à la trisomie 21(9). Bien qu'elle soit extrêmement rare, aucun cas rapporté dans la littérature, l'association d'une hémosidérose pulmonaire et d'un déficit immunitaire par défaut d'expression des molécules HLA de classe II conforte l'hypothèse d'origine immunologique commune aux deux affections. Les manifestations auto-immunes associées aux déficits immunitaires primitifs décrites dans la littérature étaient une anémie hémolytique auto immune, thrombopénie, neutropénie et vascularite multi viscérale (10). L'intérêt de notre observation était de rapporter une manifestation auto-immune inhabituelle et urgente (hémosidérose pulmonaire) ayant

révélé le déficit immunitaire en HLA classe II chez notre patient. Un bilan immunologique initial perturbé est un facteur pronostique de l'évolution de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique vers une maladie dysimmunitaire dont des vascularites(11). L'évolution de l'HPI est très variable d'un enfant à l'autre. La maladie peut évoluer lente¬ment et provoquer une anémie chronique et une insuffisance respiratoire progressive (par fibrose pulmonaire). Dans les cas d'hémosidérose pulmonaire secondaire, l'évolution dépend de la maladie à l'origine de l'hémosidérose, pour laquelle il peut y avoir un traitement adapté. Si la greffe des cellules souches hématopoïétiques permettra une rémission de l'hémosidérose pulmonaire chez notre patient, une origine secondaire au déficit immunitaire en HLA classe II saurait dans ce cas très probable, cette démonstration doit être l'objectif d'études scientifiques ultérieures. Il n'existe pas de recommandations fondées sur des preuves concernant le traitement de l'HPI (9,6,12). Un article publié en janvier 2022 aux Etats Unis a montré l'efficacité et le profil de sécurité des lipostéroïdes dans le traitement de l'HPI. En effet une thérapie au 21-palmitate de dexaméthasone liposomal administrée par voie intraveineuse à des doses comprises entre 0,06 et 0,1 mg/kg de poids corporel, s'est avérée efficace à la fois pour le traitement d'induction de la rémission et le traitement d'entretien. Il n'y a pas eu de mortalité chez les patients traités par lipostéroïdes, que ce soit pendant la phase aiguë ou pendant le suivi(13). Une étude indienne publiée en 2019 est prometteuse, tous les patients se sont vus prescrire un régime sans lait et ont été traités par prednisolone orale (1-1,5 mg/kg/jour) et hydroxychloroquine (HCQ). Les patients ayant présenté une récidive d'hémorragie pulmonaire lors de la diminution des stéroïdes, ont été traités par l'azathioprine, qui a ensuite été prescrite systématiquement après 2 à 4 semaines de traitement, lorsque la diminution progressive des stéroïdes a été amorcée. Un enfant qui ne répondait pas à l'azathioprine a été induit par des impulsions mensuelles de cyclophosphamide par voie intraveineuse. Dans cette série de patients, les résultats était satisfaisante, en effet lors du suivi (durée moyenne de 3 ans, 10 mois), il n'y a pas eu de récidive et après une rémission de plus de deux ans, l'azathioprine a été progressivement réduite et l'hydroxy-chloroquine a été poursuivie (14). Le pronostic de l'hémosidérose pulmonaire semble s'être amélioré avec le temps. Alors qu'il y a vingt ans, la survie moyenne était de trois ans après le diagnostic, les données récentes montrent une survie à cinq ans dans 86 % des cas [8]. Cette amélioration significative est probablement due à l'instauration précoce et à l'utilisation à long terme d'un traitement immunosuppresseur. Pour se résumer, la corticothérapie représente la première ligne de traitement, y compris le palmitate de dexaméthasone incorporé dans les liposomes (lipostéroïde). La transplantation de cellules souches hématopoïétiques en cas de déficit en CMH de classe II est difficile du fait des complications notamment la toxicité liée au traitement, les infections opportunistes graves, le rejet du greffon, même dans le contexte d'un greffon de frère ou sœur HLA apparié(15). Pour certaines immunodéficiences héréditaires des cellules T, la transplantation non conditionnée utilisant des greffons HLA-identiques peut réussir parce que l'immunité cellulaire de l'hôte est l'immunité cellulaire de l'hôte est insuffisante pour provoquer un rejet du greffon (16). Nos données combinées à la littérature publiée de la littérature publiée suggèrent que l'utilisation de busulfan combinée au cyclophosphamide est insuffisante pour permettre une prise de greffe reproductible chez les patients atteint de cette maladie(15).

REFERENCES

[1] Chen XY, Sun JM, Huang XJ. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years: Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. The Clinical Respiratory Journal. nov 2017;11(6):677-81.

[2] Hadchouel A, Madhi F, Delacourt C. Un tableau de bronchiolite révélant une pneumocystose pulmonaire lié à un déficit en HLA de classe II. Revue des Maladies Respiratoires. nov 2006;23(5):467-70.

[3] Maroni A, Chomton M, Dauger S, Naudin J, Deho A, Le Bourgeois F, et al. Une bronchiolite atypique : allez plus loin ! Perfectionnement en Pédiatrie. mars 2022;5(1):47-50.

[4] Qin L, Zhang FZ, Yang TY, Tao XF, Tang LF. Pulmonary Nocardia infection in a child with idiopathic pulmonary hemosiderosis. BMC Pulmonary Medicine. déc 2021;21(1):182.

[5] Taytard J, Nathan N, de Blic J, Fayon M, Epaud R, Deschildre A, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. Orphanet J Rare Dis. déc 2013;8(1):161.

[6] Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, Satyavani A, Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. Indian Pediatr. mai 2007;44(5):333-8.

[7] Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, Jabado N, Benkerrou M, Blanche S, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. Blood. 15 janv 1995;85(2):580-7.

[8] Bejaoui M, Barbouche M, Mellouli F, Largueche B, Dellagi K. Déficit immunitaire primitif par défaut d'expression des antigènes HLA de classe II: neuf observations tunisiennes. Archives de Pédiatrie. oct 1998;5(10):1089-93.

[9] Taytard J, Corvol H, Nathan N. État des lieux sur l'hémosidérose pulmonaire idiopathique de l'enfant. MISE AU POINT. :4.

[10] Sfaihi L, Aloulou H, Kamoun T, Chabchoub I, Moustapha IB, Barbouch R, et al. Les déficits immunitaires primitifs de l'enfant Etude de 51 observations. LA TUNISIE MEDICALE. 2013;91:6.

[11] Vuotto F, Queyrel V, Lambert M, Morell-Dubois S, Launay D, Hachulla E, et al. Micropolyangéite révélée par une anémie d'évolution chronique secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire paucisymptomatique: à propos d'un cas. La Revue de Médecine Interne. juill 2007;28(7):484-7.

[12] Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. European Respiratory Journal. 1 juill 2004;24(1):162-9.

[13] Saha BK, Milman NT. Liposteroid Therapy for Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: A Scoping Review of the Literature. Prague Medical Report. 2022;123(2):65-81.

[14] Pal P, De H, Giri PP, Ganguly N, Mandal A. Early Initiation of Steroid-sparing Drugs in Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. Indian Pediatr. 15 2019;56(1):73-4.

[15] Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, Bleesing JJ, Scurlock A, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC Class II deficiency. Bone Marrow Transplantation. févr 2013;48(2):226-32.

[16] Small TN, Wall DA, Kurtzberg J, Cowan MJ, O'Reilly RJ, Friedrich W. Association of reticular dysgenesis (thymic alymphoplasia and congenital aleukocytosis) with bilateral sensorineural deafness. The Journal of Pediatrics. sept 1999;135(3):387-9.

Schwartz Jampel Syndrome : A case report
Le syndrome de Schwartz Jampel : A propos d'une observation

Emna Trabelsi [1,2], Imen Bel Hadj [1,2], Ines Trabelsi [1,2], Khadija Boussetta [1,2]

[1] Hôpital d'Enfants Béchir Hamza, Service de Médecine Infantile B , 1007, Tunis, Tunisie
[2] Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

ABSTRACT :

Schwartz-Jampel Syndrome (SJS) is an extremely rare autosomal recessive genetic disorder, only about 130 cases have been reported worldwide. Affected individuals present with a distinctive craniofacial features, skeletal abnormalities (chondrodysplasia) and persistent muscle stiffness (myotonia), with symptom onset typically occurring from birth to early childhood. This study aims to report a case of SJS. We present the case of a 3-year-old boy born to first-degree consanguineous parents. He was followed in orthopedic care for a congenital right-sided torticollis. He was referred to our department due to concerns about global developmental delay with facial dysmorphism. On physical examination, we found a failure to thrive, a microcephaly, a mask-like face and chest deformed with a carinate appearance. Ocular examination revealed blepharophimosis. Mildly elevated serum levels of creatine phosphokinase (265 U/L) and lactate dehydrogenase (967 U/L) were observed with severe anemia. Pelvic X-ray showed acetabular dysplasia. Brain CT identified mild ventriculomegaly. Neurophysiological investigations demonstrated frequent myotonic discharges with efforts yielding proportionate electromyographic responses despite being difficult to maintain which are typical Schwartz-Jampel syndrome patterns. The patient was treated with carbamazepine. By the time of his last follow-up at 17 years of age, his myotonia had shown slight improvement and the disease course was marked by learning difficulties, ataxic gait, and progressive worsening of skeletal deformities in the legs and elbows. This case of SJS highlights classic features alongside rare findings like neurodevelopmental delay and severe anemia, expanding its clinical spectrum. It underscores the need for multidisciplinary care and early genetic counseling.

Keywords: myotonia, chondrodysplasia, child, dysmorphism

RÉSUMÉ:

Le syndrome de Schwartz-Jampel (SSJ) est une anomalie génétique autosomique récessive très rare, seuls 130 cas ont été décrits dans la littérature à ce jour. Les signes cliniques distinctifs sont une dysmorphie cranio-faciale, des anomalies squelettiques (chondroplasie) et une myotonie. Ces symptômes apparaissent entre la naissance et la petite enfance. L'objectif de notre étude était de décrire les particularités cliniques et évolutives du SSJ à travers une observation clinique. Il s'agit d'un garçon de 3 ans, issu d'un mariage consanguin du premier degree, aux antécédents de suivi en orthopédie infantile pour torticolis congénital. Il nous a été adressé pour un retard du développent psychomoteur associée à une dysmorphie faciale. L'examen a trouvé un retard statural, une microcéphalie, un faciès figé une déformation thoracique en pectus carinatum. L'examen ophtalmologique a note un blépharophimosis. Les créatines phosphokinases et les lactates déshydrogénases étaient élevées associées à une anémie profonde. La radiographie du bassin a révélé une dysplasie acétabulaire. Une ventriculomégalie a été notée au scanner cérébral. L'électromyogramme a montré un tracé de décharges myotoniques typique du SSJ. Le patient a été mis sous carbamazepine avec une amélioration partielle. Le suivi de 17 années a révélé des difficultés scolaires, une ataxie d'aggravation progressive et une aggravation des déformations des membres inférieurs. Cette observation met l'accent sur les anomalies classiques du SSJ ainsi que sur certaines anomalies plus rarement observées comme le retard neuro-développemental et l'anémie. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour améliorer la qualité de vie de ces patients.

Mots clés : myotonie, chondrodysplasie, enfant, dysmorphie

Auteur principal :
Dr Emna Trabelsi
Email : emna.trabelsi@fmt.utm.tn

INTRODUCTION

Schwartz-Jampel Syndrome (SJS) is an extremely rare genetic disorder, affecting fewer than one in a million individuals [1], marked by persistent muscle stiffness (myotonia) and skeletal abnormalities (chondrodysplasia). First described by Schwartz and Jampel in 1962, this autosomal recessive condition stems from mutations in the heparan sulfate proteoglycan 2 (HSPG2) gene which encodes perlecan, a crucial proteoglycan found in the extracellular matrix [2]. Perlecan plays an essential role in regulating muscle contraction, chondrogenesis, cell adhesion, and anchoring acetylcholinesterase at neuromuscular junctions [1]. Dysfunction of this gene leads to impaired secretion of perlecan, resulting in the hallmark features of the syndrome : myotonia and chondrodysplasia. Affected individuals often present with a constellation of distinctive craniofacial features, including narrow palpebral fissures, blepharophimosis, pursed lips, and a mask-like facial expression. Skeletal abnormalities such as dwarfism, pectus carinatum, kyphoscoliosis, and bowed legs are frequently observed, with symptom onset typically occurring from birth to early childhood [3]. Despite being a multisystem condition, Only about 130 cases have been reported worldwide, making research challenging [4]. This study aims to report a case of Schwartz Jampel Syndrome. Alongside this investigation, a comprehensive review of the literature was conducted to collect relevant data on comparable genetic variants, associated clinical phenotypes, and potential pathogenic mechanisms.

CASE PRESENTATION

We present the case of a 3-year-old boy born at term to first-degree consanguineous parents. His birth was via spontaneous vaginal delivery but was complicated by perinatal asphyxia. In early infancy, he was followed in orthopedic care for a congenital right-sided torticollis, which resolved spontaneously. He also underwent pediatric surgery for a right inguinal hernia, successfully repaired at the age of 2. He was referred to our department due to concerns about global developmental delay in the context of notable facial dysmorphism. On physical examination, he exhibited features of failure to thrive, with a height of 79 cm and a body weight of 11 kg. His facial appearance was striking for a microcephaly, a mask-like face, mandibular retrusion, high-arched palate, and low-set hairline and ears. The chest was deformed with a carinate (pigeon chest) appearance, accompanied by kyphoscoliosis. Despite these skeletal abnormalities, joint mobility was within normal limits, and muscle bulk was notably increased in both the upper and lower limbs. Muscle strength and deep tendon reflexes were preserved. Ocular examination revealed blepharophimosis and a trace light reflex bilaterally, with no abnormalities observed in the pupils, lens, or fundus.

Mildly elevated serum levels of creatine phosphokinase (265 U/L) and lactate dehydrogenase (967 U/L) were observed on laboratory testing along with severe anemia attributed to iron deficiency. The remainder of the blood workup was unremarkable. A cervical spine computed tomography revealed hypertrophy and bifid morphology of the C2 vertebral body, along with flattening of the remaining vertebral bodies. Pelvic X-ray showed horizontal orientation of the acetabular roofs associated with acetabular dysplasia. Brain CT identified mild ventriculomegaly without other associated anomalies. Neurophysiological investigations demonstrated findings consistent with a typical Schwartz-Jampel syndrome pattern. Nerve conduction studies showed no evidence of sensory or motor neuropathy. However, frequent myotonic discharges were recorded in both the tibialis anterior and biceps brachii muscles, with efforts yielding proportionate electromyographic responses despite being difficult to maintain (Figure 1).

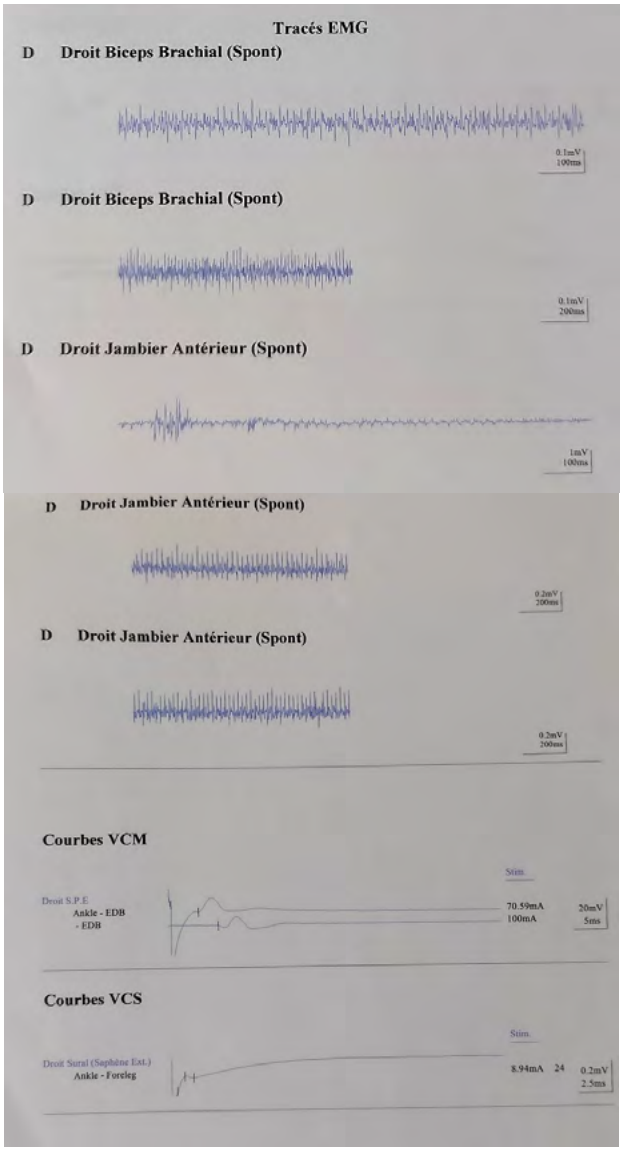


Figure 1 : Electrophysiological studies : electromyography recording frequent myotonic discharges in the tibialis anterior and biceps brachii muscles

The patient was treated with carbamazepine, which provided partial symptomatic relief. By the time of his last follow-up at 17 years of age, his myotonia had shown slight improvement compared to the initial presentation, although it remained persistent. The disease course was later marked by learning difficulties, ataxic gait, and progressive worsening of skeletal deformities in the legs and elbows, eventually requiring corrective orthopedic surgery at the age of 17.

DISCUSSION

Schwartz-Jampel syndrome (SJS) is a rare genetic disorder characterized by a spectrum of musculoskeletal and neuromuscular abnormalities. Three distinct types of SJS have been described—types 1A, 1B, and 2—each varying in clinical severity and age of onset [5]. Types 1A and 1B are caused by mutations in the HSPG2 gene, which encodes perlecan, a large heparan sulfate proteoglycan crucial for skeletal development, neuromuscular junction stability, and vascular integrity. This gene is located on the short arm of chromosome 1 (1p36.1–p34) [6]. Type 1B, a more severe form, typically presents at birth with pronounced skeletal abnormalities, while type 2, currently referred to as Stüve-Wiedemann syndrome, is caused by mutations in the LIFR gene and is associated with short-limb dysplasia and bowing of long bones. Although SJS is most commonly inherited in an autosomal recessive manner, rare autosomal dominant cases have also been documented, likely due to dominantnegative effects of altered perlecan [7].

Our patient displayed the classical triad of SJS: persistent myotonia, chondrodysplasia, and distinctive facial features such as a mask-like facies and mandibular retrusion. These features typically emerge in early childhood and are attributable to perlecan deficiency. In fact, this extracellular matrix protein is composed of five functional domains, and the newly identified mutation affects cysteine residue Cys375 within domain II, a region involved in calcium and Wingless signaling. This mutation likely disrupts a critical disulfide bond, promoting misfolding, ubiquitination, and subsequent degradation of perlecan. The resulting deficiency impairs acetylcholinesterase anchoring at the neuromuscular junction, leading to increased muscle excitability and sustained contraction. These clinical manifestations were confirmed by neurophysiological studies, which showed frequent myotonic discharges in proximal and distal muscles [6]. Additionally, perlecan's role in calcium signaling appears disrupted in this patient. Impairment in calcium dynamics, particularly involving the sarco/endoplasmic reticulum calcium-ATPase and ryanodine receptor 1, may further contribute to the observed muscle pathology and sustained myotonia [7]. Beyond the classic features, our patient also demonstrated several craniofacial anomalies including dental crowding and a narrow maxillary arch, which likely reflect the combined effects of skeletal dysplasia and chronic myotonic activity. These abnormalities not only pose challenges for feeding and oral hygiene but may also predispose affected individuals to pediatric obstructive sleep apnea, an association not widely recognized due to the rarity of SJS but deserving of closer investigation [4]. Two unusual features in this case merit further discussion: global developmental delay and severe anemia. While neurodevelopmental delay has been reported in a few SJS cases, often in association with additional gene mutations such as WWOX and PRMT7 [8], our patient's delay occurred in the absence of known comorbid mutations, raising the possibility of broader phenotypic variability or unrecognized genetic modifiers. The patient's severe anemia, ultimately attributed to iron deficiency, also raises important clinical considerations. Although gastrointestinal bleeding is rarely reported in SJS, one similar case in a young child has been described [9]. Experimental studies in animal models of perlecan deficiency have shown vascular abnormalities including microaneuvrysms, endothelial dysfunction, and tissue hemorrhage . These findings suggest that perlecan plays an underappreciated role in maintaining vascular and mucosal integrity, and its deficiency could plausibly lead to increased bleeding risk, including within the gastrointestinal tract [8].

Electromyography in SJS classically reveals complex repetitive discharges (CRDs) without waxing and waning, consistent with our patient's findings. Although muscle biopsy was not performed, previously reported cases have shown cholinesterase deficiency and denervation, both of which align with the long-duration motor unit action potentials (MUAPs) observed in our patient. Pharmacologically, the patient experienced modest improvement in myotonia with carbamazepine, a response also reported in the literature, suggesting partial symptomatic benefit through modulation of sodium channel activity [10].

CONCLUSION

This case of Schwartz-Jampel syndrome highlights classic features alongside rare findings like neurodevelopmental delay and severe anemia, expanding its clinical spectrum. It underscores the need for multidisciplinary care and early genetic counseling. Ongoing case reports and reviews aim to deepens our understanding of this complex disorder, researchers hope to uncover better diagnostic and treatment strategies and offering hope to families navigating the challenges of SJS.

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

REFERENCES

[1] S. Nicole, C.S. Davoine, H. Topaloglu, et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with

Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). Nat. Genet,2000; 26 (4): 480–483.

[2] M.C. Farach-Carson, D.D. Carson. Perlecan–a multifunctional extracellular proteoglycan scaffold. Glycobiology, 2007; 17 (9): 897–905

[3] M. Stum, C.S. Davoine, S. Vicart, et al. Spectrum of HSPG2 (Perlecan) mutations in patients with Schwartz-Jampel syndrome. Hum. Mutat, 2006; 27 (11): 1082–1091

[4] Pibulniyom M, Pungchanchaikul P, Assawakawintip T, Peanchitlertkajorn S. Oral findings and craniofacial morphology in a patient with Schwartz-Jampel syndrome and severe obstructive sleep apnea: A case report. Clin Case Rep, 2020 ; 8(12): 2550-2553.

[5] Giedion A, Boltshauser E, Briner J et al. Heterogeneity in Schwartz-Jampel chondrodystrophic myotonia. Eur J Pediatr, 1997; 156(3):214–22

[6] Lin PY, Hung JH, Hsu CK, Chang YT, Sun YT. A Novel Pathogenic HSPG2 Mutation in Schwartz-Jampel Syndrome. Front Neurol, 2021; 12: 1-10

[7] Pei S, Parthasarathy S, Parajuli A, Martinez J, Lv M, Jiang S, et al. Perlecan/Hspg2 deficiency impairs bone's calcium signaling and associated transcriptome in response to mechanical loading. Bone, 2020; 131:1-24

[8] Elahi Vahed I, Tehrani Fateh S, Kamali M, Hashemi-Gorji F, Esmaeilzadeh Z, Sadeghi H, Miryounesi M, Ghasemi MR. Expanding genetic and clinical aspects of Schwartz-Jampel syndrome: A report of two cases with literature review. Mol Genet Metab Rep, 2024; 40: 1-7

[9] I. Polat, P. Karaoglu, U. Yis, S.H. Kurul, Schwartz-Jampel syndrome with gastroduodenal bleeding. J. Pediatr. Neurosci, 2016; 11 (3): 255–257

[10] Topaloglu H, Serdaroglu A, Okan M, Gucuyener K, Topcu M. Improvement of myotonia with carbamazepine in three cases with the Schwartz Jampel syndrome. Neuropediatrics, 1993; 24: 232-4

Revue Maghrébine de Pédiatrie

Instructions aux auteurs : Edition de janvier 2016

La revue maghrébine de pédiatrie, organe de la Société Tunisienne de Pédiatrie (STP), publie en langue française et anglaise des recommandations pour la pratique clinique, mises au point, articles originaux, faits cliniques, éditoriaux, lettre à la rédaction et des cas du jour.

Elle a pour but de publier des travaux originaux et de formation continue dans les domaines relatifs à la pédiatrie, à la néonatologie et à la chirurgie pédiatrique.

Règles de publication :

Tout manuscrit adressé à la revue est soumis à un comité de lecture anonyme propre à chaque rubrique.

Les articles ne doivent pas avoir été publiés antérieurement ni être publiés simultanément dans une autre revue.

Le fait de soumettre un article sous-entend que le travail décrit est approuvé par tous les auteurs.

Enfin, la revue suit les pratiques internationales relatives aux conflits d'intérêt en rapport avec les publications soumises.

Soumission du manuscrit :

Par email : cnejia.pers@gmail.com

Joindre en pièces attachées :

- un fichier pour la page de titre

- un fichier pour le manuscrit complet (sans page de titre et sans figure)

- un fichier par figure et/ou tableau

Présentation générale des articles:

Les manuscrits doivent être écrits en double interligne avec une police « Times new roman » TNR n°12 et paginés.

Le manuscrit se compose des éléments décrits ci-dessous :

Page de titre : elle doit comporter ;

- Titre de l'article (en évitant les titres long et les sous-titres)
- Titre en anglais
- L'initiale du prénom et le nom des auteurs
- Les coordonnées complètes des services ou laboratoires d'origine et l'université avec l'indication d'appartenance de chacun des auteurs

Exemple : Azzabi O (1,2),.....

1- Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

2- Hopital Mongi Slim, Service de Pédiatrie,2046, La Marsa, Tunisie

L'adresse e-mail de l'auteur à qui la correspondance

Résumé et mots clés :

Chaque article doit être accompagné d'un résumé en français et en anglais à l'exception des Editoriaux et des lettres à la rédaction.

Le résumé en français doit comporter moins de 300 mots, mais doit être suffisamment informatif. Il devra non seulement donner une idée d'ensemble de l'article mais aussi comporter les principaux résultats et les conclusions auxquels sont parvenus les auteurs.

Les mots clés en français et en anglais seront joints aux résumés. Ils permettent l'indexation de l'article et sont proposés par l'auteur, puis établis par le comité de rédaction.

Recommandations pour la pratique clinique :

le travail d'un des groupes de spécialités membre de la société tunisienne de pédiatrie avec validation extérieure par un groupe de lecture (20 pages références y compris).

Article original : il rapporte un travail original de recherche clinique ou expérimentale. Il comporte obligatoirement les chapitres suivants : Matériel et méthodes, résultats, discussion et conclusions. (15 pages et 30 références). Les tableaux sont limités au nombre de 5 et les figures aux nombre de 3.

Fait clinique : ayant comme objectif de signaler ou de rappeler, à partir d'une ou plusieurs observations originales, une hypothèse physiopathologique, une donnée clinique, un examen complémentaire ou encore un mode de raisonnement susceptibles de rendre service aux cliniciens mis en présence d'une situation similaire (8 pages et 10 références)

Cas du jour : deux articles séparés : chacun a une page de titre (4 pages et 5 références et moins de 3 images)

Premier article : question

Deuxième article : réponse

Mise au point : 18 pages et 50 références

Lettre à la rédaction : notes brèves originales (pas de résumé, 2 pages et 5 références)

Références :

Les références doivent être numérotées par ordre d'apparition dans le texte. Leurs numéros d'appel doivent figurer dans le texte entre crochets, séparés par des tirets quand il s'agit de références consécutives, par exemple : [1-3], sauf si elles se suivent : [1,2], et par des virgules quand il s'agit de références non consécutives : [1, 5].

Les références doivent être présentées selon les normes adoptées par la convention de

« Vancouver » (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Fifth edition. N Engl J Med 1997; 336 : 309-16).

Jusqu'à six auteurs, ceux-ci doivent être nommément indiqués. Au delà, seuls les six premiers seront cités, suivis de la mention « et al ». La première lettre du nom de l'auteur est en majuscule, les autres en minuscules

Exemples de références :

Article de périodique classique :

Auteurs. Titre de l'article. Nom de la revue abrégé. Année de parution; volume (numéro):page début-page fin.

[1] Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J 442-438: 22 ;2003.

Ouvrage :

Auteur(s). Titre du livre. Numéro de l'édition (à partir de la 2nde).Ville: Maison d'édition; Année de publication.

[2] Darlot C. La modélisation de la fonction motrice. In : Didier JP, dir. La plasticité de la fonction motrice. Paris : Springer-Verlag ; 2009. p. 81-141.

Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

Auteur(s) du chapitre. Titre du chapitre. In: Directeur(s) de la publication, dir. Titre de l'ouvrage. Ville: Maison d'édition; Année de publication. p. page début-page fin du chapitre.

[3] Delacourt C. Explorations fonctionnelles respiratoires In : De Blic J, dir. Progrés en Pédiatrie: Pneumologie pédiatrique. Rueil-Malmaison : Doin, 2002.p. 54-47.

Conférence de consensus ou une recommandation

Organisme auteur/éditeur. Titre de la conférence de consensus ou de la recommandation. Ville : Organisme auteur/éditeur; Année de publication.

[4] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : HAS ; 2006.

Référence consultable sous format électronique:

Auteur(s). Titre de l'article. Nom de la revue en abrégé [En ligne]. Année Mois [Date de citation] ; volume (numéro) : [Nombre de pages]. Disponible à l'URL : http://

[6] Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerge Infect Dis [En ligne]. 1995 Juillet [24] :(1)1;[2010/07/18 pages]. Disponible à l'URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Tableaux :

Les tableaux doivent être numérotés en chiffres romains par ordre d'apparition dans le texte ; leur emplacement doit être précisé par un appel entre parenthèses. Ils doivent être inscrits sur une feuille séparée. Ils doivent être accompagnés d'un titre (au dessus) et de toutes les notes nécessaires (au dessous).

Illustrations :

Les figures (graphiques ou photographies) doivent être numérotées en chiffre arabes entre parenthèses par ordre d'apparition dans le texte. Ils doivent être de qualité irréprochable car ils seront reproduits sans être retouchés. Elles ne doivent pas faire double emploi avec les tableaux et vice-versa. Chaque figure est fournie sur un fichier distinct.

Les figures doivent être fournies de préférences en format TIFF (.tif), ou PDF (.pdf).

Abréviations :

Les articles doivent comporter le minimum d'abréviations. Seuls les termes acceptés internationalement peuvent être utilisés. Cette abréviation doit apparaitre entre parenthèses après la première utilisation du mot ou de l'expression.

Ethique :

La revue suit les pratiques internationales relatives aux conflits d'intérêts en rapport avec les publications soumises. Toute soumission de manuscrit doit être accompagnée d'une déclaration de conflit d'intérêt.

Un conflit d'intérêt existe quand un auteur et/ou un co-auteur a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui sont susceptibles d'influencer ses jugements professionnels concernant une valeur essentielle (bien du patient, intégrité de la recherche…). Les principaux conflits d'intérêt étant les intérêts financiers, les essais cliniques, les interventions ponctuelles, les relations familiales…

Tous les auteurs de la publication doivent déclarer toutes les relations qui peuvent être considérées comme ayant un potentiel de conflits d'intérêt uniquement en lien avec le texte publié.

Au cas où il n'existe aucun conflit d'intérêt en lien avec l'article soumis, la mention suivante doit être ajoutée directement dans le manuscrit : Conflit d'intérêt : aucun

الجمعية التونسية لطب الأطفال
Société Tunisienne de Pédiatrie