



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 19 | Revue Trimestrielle | Juillet / Septembre 2020

- **Mise au point**
Néphropathie à IgA chez l'enfant
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**
- **Cas du jour :**
Sueurs et larmes sanglantes chez une fille :
Quel diagnostic ?



Revue Maghrébine de
Pédiatrie
المجلة المغاربية لطب الأطفال

Directeur de la rédaction

Dr. Mohamed Douagi

Rédacteurs en chef

Dr Sonia Mazigh Mrad, Dr Jihene Bouguila

Comité de rédaction

Dr Souha Gannouni, Dr Khadija Boussetta,
Dr Nadia Siala, Dr Lamia Sfaihi,
Dr Sonia Nouri, Dr Ons Azzabi,
Dr Faten Fdhila, Dr Amel Ben Chehida,
Dr Chokri Chouchane, Dr Monia Ouederni

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

Impression

SIMPACT

Mise au point

- Néphropathie à IgA chez l'enfant 7
Hammi. Y, Jellouli. M, Gargah. T

Articles originaux

- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des enfants 14
tunisiens atteints par le virus SARS-CoV2 au cours de l'épidémie mars - juillet 2020
Besbes. H, Zayani. SE, Hechaichi. A, Loussaief. C, Chouchane. C, Chouchane. S, Ben Alaya. N
- Arthrite juvénile idiopathique : 21
expérience d'un service de pédiatrie
Safi. F, Moalla. I, Kamoun. D, Hsairi. M, Gargouri. L, Mahfoudh. A
- Aspergillose pulmonaire invasive et granulomatose 27
septique chronique chez l'enfant
Safi. F, Moalla. I, Kamoun. D, Hsairi. M, Gargouri. L, Mahfoudh. A
- Toux chronique chez l'enfant :
Diagnostic et prise en charge par le pédiatre en ville 31
Brahim Gardabbou. K, Bouguila. J, Wali Askri. M, Belaiech. N, Ghrairi. L, Zardoub. R, Yaakoub. L, Laabidi. F, Bousnina. M, Bedoui. A, Abadi. S, Guesmi. O, Jerad. T, Khaskhoussi. H, Ziadi. R, Troudi. M, Mrad. S, Dhiab. W, Trabelsi. M

Faits cliniques

- Péricardite aiguë secondaire à une infection à *Mycoplasma Pneumoniae* 41
Labbaoui. R, Amani. S, Oueslati. N, Mgimagh. S, Balhoudi. H, Mejaouel. H
- Un retard psychomoteur révélant une carence en vitamine B12 : à propos de 3 cas 45
Trabelsi. I, Ayadi. A, Ben Romdhane. M, Brini. I, Toumi. NH, Belhadj. I, Boussetta. K
- Le Néphroblastome bilatéral en sablier : 50
une cause rare de compression médullaire
Ben Ahmed. S, Fedhila. F, Zghal. E, Jbebli. E, Mezghani. F, Hadded. S, Rhayem. S, Khemiri. M
- Intoxication après ingestion du cannabis chez le nourrisson à propos de trois cas 53
Zayani. S, Chouchane. C, Besbes. H, Hadj Salem. R, Chouchane. S
- Une Pancréatite aiguë révélant une infection au SARS-COV-2 : 57
A propos d'un cas
Guedri. R, Jendoubi. J, Glai. M, Essaddam. L, Matoussi. N, Fitouri. Z, Ben Becher. S
- Insuffisance pancréatique exocrine : 61
une variante pancréatique du syndrome du Carmi ?
Daadaa. N, Youssef. S, Gannouni. S, Doss. N, Dhaoui. MR

Lu pour vous

- Use of Direct Oral Anticoagulants in Children and Adolescents 65
Hadj Salem. R, Chouchane. C, Zayani. S, Besbes. H, Chouchane. S

Cas du jour

- Sueurs et larmes sanglantes chez une fille : Quel diagnostic ? 67
Ben Rabeh. R, Kaddour. F, Sassi. W, Hafsi. W, Missaoui. N, Atitallah. S, Yahyaoui. S, Mazigh. S, Boukthir. A



Néphropathie à IgA chez l'enfant

IgA nephropathy in children

Hammi. Y, Jellouli. M, Gargah. T

Service de pédiatrie Hôpital Charles Nicolle de Tunis
Faculté de médecine de Tunis. Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

La néphropathie à immunoglobulines A (IgA) est la néphropathie glomérulaire la plus répandue au monde. Elle peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique terminale dans 10-50% des cas. La physiopathologie de la néphropathie à IgA est la conséquence d'une dysrégulation de la synthèse et du métabolisme des IgA1, secondaire à une exposition chronique à un facteur environnemental et facilitée par une certaine prédisposition génétique. Le diagnostic repose sur la biopsie rénale montrant à l'examen en immunofluorescence des dépôts mésangiaux d'IgA et une hypercellularité mésangiale au microscope optique. Le tableau clinique et l'aspect histologique de la maladie sont extrêmement variables rendant toute classification difficile. La classification d'Oxford publiée en 2009 basée sur le calcul du score MEST. Elle serait simple d'utilisation, reproductible et bien corrélée au pronostic clinique. L'objectif de la prise en charge est d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale chronique, ralentir le déclin de la fonction rénale et réduire le taux de protéinurie basée sur un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine. Seul le traitement des formes compliquées d'insuffisance rénale rapidement progressive et glomérulonéphrite extra-capillaire est consensuelle basée sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

Mots clés : glomérulonéphrites primitives- insuffisance rénale chronique- immunoglobulines A- inhibiteurs de l'enzyme de conversion- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine- immunosuppresseurs.

ABSTRACT

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common glomerular nephropathy in the world. It can progress to end-stage chronic renal failure in 10-50% of cases. The pathophysiology of IgA nephropathy is the consequence of a dysregulation of the synthesis and metabolism of IgA1, secondary to chronic exposure to an environmental factor and facilitated by a certain genetic predisposition. The diagnosis is based on a renal biopsy showing, on immunofluorescence examination, mesangial deposits of IgA and mesangial hypercellularity under an optical microscope. The clinical picture and the histological aspect of the disease are extremely variable making any classification difficult. The Oxford classification published in 2009 based on the calculation of the MEST score. It would be simple to use, reproducible and well correlated with the clinical prognosis. The goal of management is to prevent the development of chronic kidney failure, slow the decline in kidney function, and reduce the proteinuria level based on renin-angiotensin blocker therapy. Only the treatment of complicated forms of rapidly progressive renal failure and extra-capillary glomerulonephritis is consensual based on the combination of corticosteroids and immunosuppressants.

Keywords : primary glomerulonephritis -chronic renal failure-immunoglobulin type A- angiotensin converting enzyme - inhibitor or angiotensin receptor blocker-immunosuppressor.

INTRODUCTION

La néphropathie à immunoglobulines A (IgA) est la glomérulonéphrite primitive la plus répandue au monde. Cette glomérulonéphrite à complexes immuns, définie par la présence constante en immunofluorescence de dépôts mésangiaux d'IgA, est associée à des lésions histologiques glomérulaires variées rendant difficile toute classification [1]. Cette

néphropathie représente la première cause d'insuffisance rénale terminale par glomérulonéphrite chronique primitive [2]. Le tableau clinique et biologique est très hétérogène, d'où l'existence de formes primitives et secondaires. Les enfants se présentent généralement dans un tableau d'hématurie macroscopique associée à une infection des voies respiratoires hautes[3]. La progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale est

Auteur correspondant :

Dr Hammi Yousra

Mail : hammi_yousra@yahoo.fr

variable allant de 5-15% après 5 ans d'évolution à 10-50% après 20 ans du diagnostic de la maladie[4]. La classification histologique est difficile. La plupart des études thérapeutiques n'incluent que des critères cliniques de gravité. La nouvelle classification d'oxford devrait changer cette situation. Un traitement consensuel n'est établi que pour les formes compliquées de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale.

Histoire des néphropathies à Ig A :

La néphropathie à immunoglobulines A (IgA), ou maladie de berger, a été décrite en 1801 par Herdmeden après avoir observé un enfant de 5 ans qui avait des douleurs abdominales, une hématurie et des purpuras. Il a fallu attendre 1968 et les travaux de Berger et Hinglais pour découvrir le rôle pathologique des IgA dans les cellules mésangiales après l'étude systématique de biopsies rénales en immunofluorescence [5]. En effet, ils ont observé des dépôts d'IgA au niveau des glomérules rénaux. Berger avait remarqué initialement que la forme la plus fréquente en microscopie optique était une glomérulonéphrite segmentaire et focale, et qu'après greffe rénale les dépôts mésangiaux d'IgA récidivaient dans le transplant, faisant de cette glomérulonéphrite une entité bien définie. Plusieurs synonymes désignent cette pathologie glomérulaire : maladie de berger (terme maintenant employé uniquement en France), néphropathie primitive à dépôts d'IgA, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA et, abandonnée aujourd'hui, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA-IgG.

Epidémiologie :

La néphropathie à immunoglobulines A (IgA) est la glomérulonéphrite primitive la plus répandue au monde[1]. Elle peut se manifester à tout âge avec un pic entre 20 et 40 ans [6]. Elle semble plus fréquente chez les patients caucasiens et asiatiques que chez les patients noirs. La prévalence de la maladie est, dans la plupart des études, exprimée en pourcentage de cas de glomérulonéphrite primitive ou en pourcentage de biopsies rénales. La néphropathie à IgA représente la glomérulonéphrite la plus fréquente chez les patients bénéficiant d'une biopsie rénale en Asie (29,2 %), Australie (12 %), Europe (10,7 %) et Amérique du nord (3,5 à 5 %) [7,8]. Les différences de fréquence mondiale de la maladie sont expliquées par une influence génétique d'une part, mais surtout par une politique différente d'indication de la biopsie rénale et de dépistage des hématuries microscopiques. Au Japon, la biopsie rénale est indiquée devant toute hématurie microscopique même dans le cadre du dépistage d'anomalies du sédiment urinaire chez les enfants scolarisés. A l'opposé, aux Etats-Unis, au Canada ou en Angleterre, la biopsie rénale n'est indiquée qu'en présence d'une protéinurie abondante et/ou d'une insuffisance rénale [7]. Un facteur génétique a été impliqué dans la physiopathologie de la néphropathie à IgA devant les formes familiales rapportées dans plusieurs observations malgré la fréquence des formes sporadiques. Les disparités ethniques et géographiques de la prévalence de la maladie, la présence

de clusters familiaux dans certaines populations et la mise en évidence d'une liaison significative entre le locus 6p22-23 et la néphropathie à IgA dans 60 % des formes familiales ayant bénéficiées d'une analyse de liaison sont en faveur de cette hypothèse [9,10]. Des études sont en cours pour caractériser le gène correspondant à ce locus [10].

Les différents types des néphropathies à IgA :

Les néphropathies à IgA peuvent être primitives ou secondaires. La présence de signes extra-rénaux suggère la présence de maladies associées. Les différents types de néphropathie à IgA sont résumés dans le tableau 1 [11].

Tableau 1 : Maladies associées à des dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A (IgA) [11].

Primitives	Néphropathie à IgA, maladie de Berger, purpura rhumatoïde
Secondaires	<p>Maladies du foie : alcoolique, cirrhose biliaire primitive, cirrhose cryptogénique, hépatite B, schistosomiase chronique, maladie de Wilson.</p> <p>Maladies intestinales : maladie cœliaque, maladie de Crohn, maladie de Whipple.</p> <p>Maladies de peau : dermatite herpétiforme, psoriasis, pemphigoïde bulleuse.</p> <p>Maladies de l'œil : épisclérite, sclérite, uvéite antérieure.</p> <p>Maladies pulmonaires : sarcoïdose, mucoviscidose, bronchiolite oblitérante, hémosidérose pulmonaire primitive, déficit en a1-antitrypsine.</p> <p>Néoplasies : carcinome pulmonaire, du larynx, du foie, du rein et du pancréas, mycosis fongicoïde, myélome multiple, POEMS.</p> <p>Infections : VIH, lèpre, HTLV1.</p> <p>Maladies de système : polyarthrite rhumatoïde, cryoglobulinémie, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, vascularites à ANCA ; plus rarement : syndrome de Sjörger, maladie de Behçet, syndrome de Reiter, purpura thrombopénique idiopathique.</p>

Physiopathologie :

La physiopathologie de la néphropathie à IgA est la conséquence à une dysrégulation de la synthèse et du métabolisme des IgA1, secondaire à une exposition chronique à un facteur environnemental et facilitée par une certaine prédisposition génétique. En effet, de nombreuses observations ont constaté une augmentation de la sécrétion d'IgA1 hypogalactosylées au cours de la néphropathie à IgA [4]. Cette anomalie serait responsable d'une diminution de leur clairance, mais aussi faciliteraient leur dépôt dans les capillaires en augmentant leur affinité pour différents composants de la matrice mésangiale [1]. Un déficit en β 1-3 galactosyltransférase serait à l'origine de cette hypogalactosylation [4]. Les IgA1 hypogalactosylées sont reconnus par des anticorps anti-IgA1 type IgG et la formation de complexes immuns circulants. Ceux-ci

activent la voie alterne du complément, comme le démontrent la colocalisation en immunohistochimie de l'IgA et du complexe C5b-9, et l'absence de C1q dans les tissus lésés, alors que les taux sériques des fragments C1, C3, C4 du complément sont normaux [1]. L'activation des cellules mésangiales par les complexes immuns est considérée comme l'évènement initiateur de la néphropathie à IgA par la stimulation des médiateurs pro-inflammatoires (Fig 1).

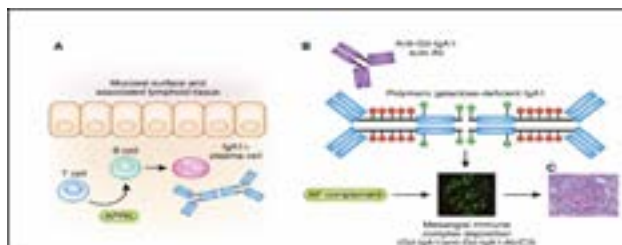


Figure 1 : (A) Production des IgA au niveau des muqueuses. (B) Schéma des IgA1 hypoglycosylées. (C) Inflammation secondaire aux dépôts des complexes immuns IgG/ IgA1 hypoglycosylées au niveau mésangial à l'origine de la progression vers la sclérose glomérulaire, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle [1].

La quantité d'IL-6 dans les urines, l'expression tubulaire et interstitielle des molécules d'adhésion de type 1, et intra-rénale des cytokines et chémokines pro-inflammatoires seraient des facteurs pronostiques de la sévérité de l'atteinte rénale [12]. Cette inflammation est à l'origine de la progression vers la sclérose glomérulaire, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle (Fig2)[13].

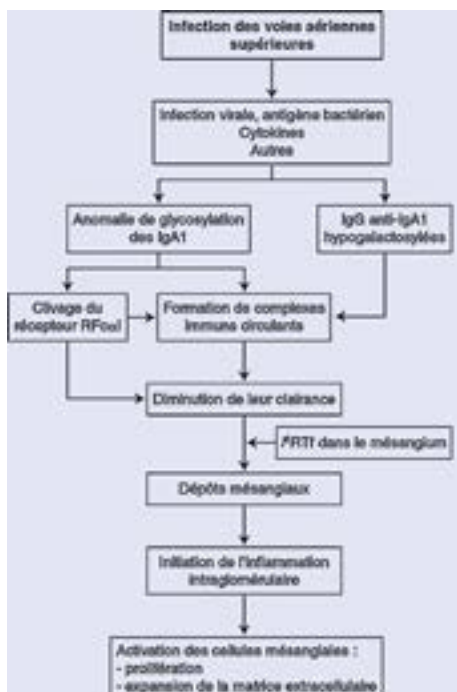


Figure 2 : Physiopathologie de la néphropathie à immunoglobulines A (IgA) : le rôle des anomalies de la glycosylation des IgA1. RFc : récepteur des IgA ; RTF : récepteur de la transferrine [2].

Les manifestations cliniques de la néphropathie à IgA :

Le diagnostic de la néphropathie à IgA est fait dans 30-40% des cas à l'examen systématique du sédiment urinaire (médecine de travail, médecine scolaire, une autre pathologie) et découverte d'une hématurie microscopique. Le tableau classique des néphropathies à IgA est celui d'épisodes d'hématurie macroscopique, contemporains d'une infection des voies aériennes supérieures (10-15%). La maladie peut se manifester par également par une hématurie macroscopique récidivante. Une faible protéinurie et une hématurie microscopique peuvent persister chez des patients asymptomatiques. Un syndrome néphrotique secondaire aux néphropathies à IgA peut s'observer à tous les stades de la maladie, précoce comme terminale. L'insuffisance rénale aiguë est une circonstance de découverte exceptionnelle de la maladie. Enfin, l'hypertension artérielle est fréquente chez ces patients, même en l'absence d'insuffisance rénale. Parfois, le patient se présente avec un tableau d'hypertension artérielle maligne qui révèle alors souvent une néphropathie au stade avancé, évoluant silencieusement depuis longtemps. Enfin une néphropathie à IgA peut être découverte dans le cadre du bilan étiologique d'une néphropathie glomérulaire compliquée d'insuffisance rénale chronique [14].

Histologie :

Les indications de la ponction biopsie rénale :

L'indication de la biopsie rénale, unique moyen de faire le diagnostic, est encore le sujet de débats. Certains ne la préconisent que s'il existe :

- Une protéinurie néphrotique et/ou une insuffisance rénale aiguë.
- Une glomérulonéphrite rapidement progressive.
- Une protéinurie persistante modérée au suivi [14].

Immunofluorescence :

Le diagnostic de la néphropathie à IgA exige un examen en immunofluorescence avec mise en évidence de dépôts mésangiaux d'IgA constants, et prédominant sous l'aspect d'un marquage granulaire ou filamentueux plus ou moins diffus et massif des aires mésangiales en « branche d'arbre » ou « doigts de la main » (fig 3). Par ailleurs, les dépôts d'IgA étant présents dans tous les glomérules, un seul glomérule en immunofluorescence suffit à porter ce diagnostic. Les dépôts d'IgA sont isolés ou associés dans 50 % des cas à des dépôts d'IgM. Les dépôts d'IgG sont fréquemment retrouvés. La fraction C3 du complément est classiquement associée aux dépôts mésangiaux d'IgA avec souvent un aspect plus finement granuleux que l'IgA. Le complexe d'attaque membranaire C5b-9, la properdine, le facteur B et le facteur H peuvent aussi être présents. En revanche, les dépôts mésangiaux ne contiennent pas les composants précoces C4 et C1q du complément [1].

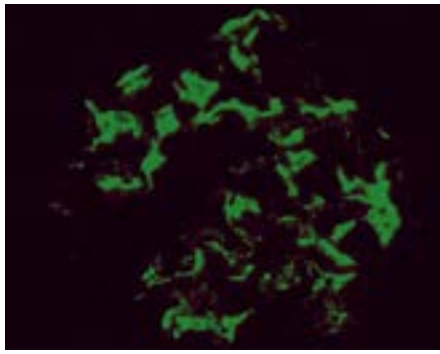


Figure 3 : Etude en immunofluorescence avec l'anti-corps anti-IgA. [2]

Classifications histologiques de la néphropathie à IgA :
Devant la diversité des lésions histologiques au cours de la néphropathie à IgA, de nombreuses classifications ont été proposées afin de prédire le pronostic de la maladie. En 1982, Lee a établi une classification adaptée à celle de Meadow de 1972 basée sur le degré de l'atteinte glomérulaire, le pourcentage des croissants et l'atteinte tubulo-interstitielle [15]. En 1997, Haas a publié une nouvelle classification [16]. En 2009, la classification d'Oxford a été publiée après une étude de 5 ans par un groupe d'étude composé de néphrologues et de pathologistes de dix pays différents représentant the International IgA Nephropathy Network et the Renal Pathology Society [17-19] (Tab 2).

Tableau 2 : Classification histologique de la néphropathie à immunoglobulines A (classification d'Oxford) [18].

Variable	Définition	Score
Hypercellularité mésangiale	< 4 cellules mésangiales/aire mésangiale = 0 4-5 cellules mésangiales/aire mésangiale = 1 6-7 cellules mésangiales/aire mésangiale = 2 8 cellules mésangiales/aire mésangiale = 3	M0_ 0,5 M1> 0,5
Hypercellularité endocapillaire	Hypercellularité par augmentation du nombre de cellules dans la lumière des capillaires glomérulaires	E0 : absent E1 : présent
Glomérulos-clé-rose segmentaire	Lésion fibreuse d'une partie (et non de l'ensemble) du flocculus ou présence d'une synéchie flocculo-capsulaire	S0 : absent S1 : présent
Fibrose interstitielle/atrophie tubulaire	Pourcentage du cortex concerné par l'atrophie tubulaire ou la fibrose interstitielle	0%-25 T0 26%-50%T1 > 50 % T2

Les données de cette étude se sont basées sur l'histoire clinique et les données de la biopsie rénale d'une cohorte de 265 patients atteints de néphropathie à IgA d'origines caucasiennes européennes et asiatiques. Cette nouvelle classification, simple d'utilisation, serait reproductible et bien corrélée au pronostic clinique. Elle prend en considération l'hypercellularité mésangiale (M) (Fig 4) et endocapillaire (E) (Fig 5), la sclérose glomérulaire (S) (Fig 6), l'atrophie tubulaire/ la fibrose interstitielle (T)(Fig7).

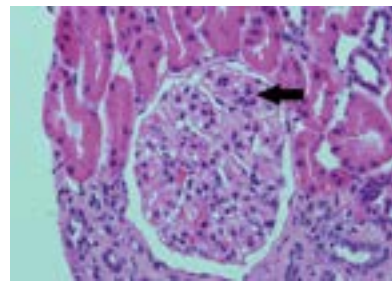


Figure 4 : Hypercellularité mésangiale [3].

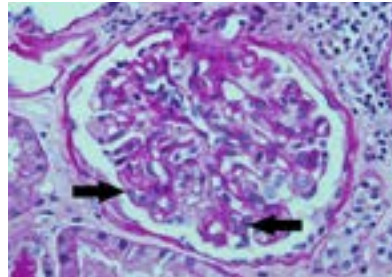


Figure 5 : Hypercellularité endocapillaire [3].

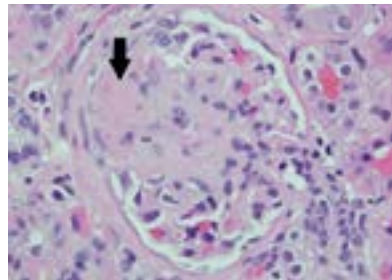


Figure 6 : Sclérose mésangiale [3].

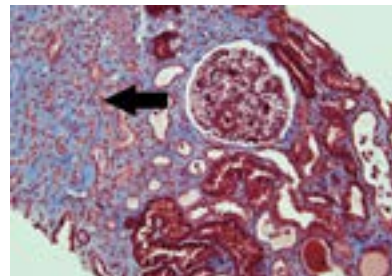


Figure 7 : Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire [3].

Depuis sa publication, cette classification a été adoptée par plusieurs équipes. Une autre étude publiée en 2014 appelée the VALIGA Study a permis de valider la classification d'Oxford. Ce travail a inclus 1147 patients d'origine caucasienne et a intégré ceux ayant une faible protéinurie (<0.5 g/j) et un débit de filtration glomérulaire (eGFR) < 30 ml/mn/1.73m² SC [20]. Enfin en 2016, une autre étude a publié des recommandations pour la mise à jour de la classification d'Oxford [21] :

- Pas de modification des critères de la biopsie rénale;
- Pas de modification des critères MEST;
- Confirmation de la valeur prédictive des critères M, S et T;
- Confirmation des critères E chez les patients non traités par des immunosuppresseurs;
- Ajouter un score C pour les croissants (Fig 8);

- Ne pas appliquer la classification MEST dans la vascularite à IgA (le purpura d'Henoch-Schönlein).

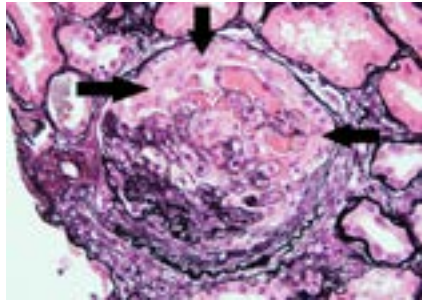


Figure 8 : Néphropathie à IgA avec présence de croissants [3].

Facteurs pronostiques de la néphropathie à IgA :

Le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale est variable allant de 5-15% après 5 ans d'évolution à 10-50% après 20 ans du diagnostic de la maladie [4]. Les facteurs de risque de progression sont cliniquement la présence d'une insuffisance rénale au diagnostic initial, le débit de protéinurie et l'hypertension artérielle, et sur le plan histologique la sévérité de la fibrose interstitielle et de la sclérose glomérulaire. Les dépôts mésangiaux d'IgA récidivent dans plus d'un 30-60% après transplantation rénale [22], mais ne sont responsables de la perte du greffon que dans 5% des cas [23]. Ils ont généralement un dépôt mésangial d'IgA sans manifestations cliniques (Tab 3).

Tableau 3 : Facteurs pronostiques de la néphropathie à immunoglobulines A présents au moment du diagnostic [28].

	Cliniques	Histologiques
Facteurs de mauvais pronostic	Age Ancienneté des symptômes Débit de protéinurie Hypertension artérielle Dysfonction rénale Indice de masse corporelle élevé	Microscopie optique Adhésion capsulaire et croissants Sclérose glomérulaire Atrophie tubulaire Fibrose interstitielle Amincissement de la paroi vasculaire Immunofluorescence Dépôts d'IgA dans les anses capillaires Microscope électronique Mésangiolyse Anomalies de la membrane basale (?)
Facteurs de bon pronostic	Hématurie macroscopique répétée	Glomérules optiquement normaux
Facteurs n'ayant pas d'impact	Sexe Concentration d'IgA	Ethnie sérique Intensité des dépôts d'IgA Association à des dépôts d'IgG, IgM, C3

La prise en charge des néphropathies à IgA doit impliquer pédiatre et néphrologue pédiatre. Elle impose un suivi régulier clinique (pression artérielle, examen aux bandelettes réactives, manifestations extra-rénales) et biologique (fonction rénale, protéinurie, hématurie) (Fig9). Le rythme du suivi dépend du patient et de l'activité de la maladie. En l'absence de traitement curatif, l'objectif de la prise en charge est d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale chronique, ralentir le déclin de la fonction rénale et réduire le taux de protéinurie. Les dernières recommandations officielles internationales (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) [24] insistent sur la prise en charge symptomatique. Les niveaux de preuve des études soutenant l'utilisation de traitement plus spécifiques sont faibles et sont particulièrement contestés depuis la publication de l'étude STOP-IgA [25]. Les principes du traitement sont : la protection rénale, réduire la production des IgA, limiter l'action néfaste des IgA. Afin de protéger le rein, il faut lutter contre l'hypertension artérielle et la protéinurie. D'où l'intérêt d'un régime alimentaire équilibré pauvre en sel et en protéines. Les traitements antihypertensifs recommandés sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. L'étude STOP-IgA a démontré l'efficacité de ces molécules comme traitements symptomatiques pour réduire la protéinurie et maîtriser l'hypertension artérielle [25]. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés afin de discuter la place des corticoïdes dans la néphropathie à IgA pour réduire la protéinurie et préserver la fonction rénale. Les critères d'inclusion étaient très disparates, mais la majorité des études ont exclus les patients ayant une protéinurie élevée (3.5g/24h) et /ou une insuffisance rénale sévère (eGFR<30/ml/mn/1.73m²). Certaines d'entre elles ont permis de conclure à l'efficacité des corticoïdes associés aux bloqueurs du système rénine-rénale dans la réduction de la protéinurie et la préservation de la fonction rénale IgA. L'utilisation d'autres immunosuppresseurs seuls ou associés aux corticoïdes a également été étudiée (azathioprine, cyclosporine, mycophénolate mofétil) sans montrer de supériorité par rapport aux alternatives thérapeutiques suscitées. Quelques rares études ont essayé d'utiliser l'anti-CD20, le Rituximab, la dernière celle de Lafayette et al. [26]; mais ils n'ont pas prouvé son efficacité (Tab 4).

Tableau 4 : Les derniers essais cliniques étudiant la place des immunosuppresseurs dans la néphropathie à IgA progressive.

Etude	Pays	n	Critères d'exclusion	Comparaison	Résultats
Kim et al,[29] 2013	Corée	40	eGFR <45ml/min, Protu/ Créatu < 3 g/g	Tacrolimus versus placebo	Après 16 semaines : taux de Protu meilleure avec Tac

Pozzi et al.[30] 2013	Italie	46	Créatp < 2 mg/dL	CS + azathioprine versus CS seuls	Après 6 ans: pas de différence ni pour la fonction rénale ni Protu
Liu et al.[31] 2014	Chine	48	Protu < 1g/24h, eGFR < 30 mL/min	Cyclosporine versus placebo	Cyclosporine + faible dose CS équivalent aux fortes doses CS
Hogg et al.[32] 2015	Etats unis	52	Protu/ Créatp < 0.6 g/g, eGFR < 50 mL/min	Mycophénolate versus placebo	Pas de bénéfice
STOP-IgAN Rauen et al.[25] 2015	Allemagne	162	eGFR < 30 mL/min, Protu < 3.5 g/24h	CS (si GFR < 60) ou CS+ CYC/AZA (si GFR 30-59) versus pas immunosuppresseurs	Plus de remissions avec IS Après 36 mois: pas de différence pour la diminution de eGFR ni pour la protéinurie
TESTING Lv et al.[33] 2016	Chine		eGFR < 20 mL/min, Protu < 1 g/24h	CS versus placebo	Arrêt devant l'apparition d'effets indésirables du traitement (infections)
NEFIGAN Fellström et al.[33] 2017	Europe	149	eGFR < 45 mL/min, ProtU < 0.75 g/24h	I CS oral versus placebo	Après 12 mois : diminution de la Protu et stabilisation de la eGFR
Hou et al.[34] 2017	Chine	176	eGFR < 30 mL/min, Protu < 1 g/24h	Mycophénolate plus low-dose CS versus high-dose CS	Pas de différence avec le mycophénolate
Lafayette et al.[26] 2017	Etats unis	34	eGFR > 90 mL/min, Protu < 1 g/24h	Rituximab versus pas immunosuppresseurs	Pas de différence

AZA : azathioprine; CS : corticostéroïdes; CYC : cyclophosphamide; IS : immunosuppression; Créatp : créatinine plasmatique; Protu/ Créatp : Protéinurie urinaire/ Créatinurie urinaire; Protu : protéinurie.

Pour réduire la production d'IgA, l'amygdalectomie peut être proposée en cas d'épisodes d'hématurie macroscopique répétés.

Classifications histologiques de la néphropathie à IgA :

La néphropathie à IgA avec un tableau clinique de glomérulonéphrite rapidement progressive en rapport avec la présence d'une prolifération extra-capillaire est très rare mais de très mauvais pronostic. Un traitement associant des bolus de cyclophosphamide et une corticothérapie pendant 6 mois a permis, avec 36 mois de recul, de diminuer la proportion d'insuffisance rénale terminale dans le groupe recevant le traitement [27].

CONCLUSION

La néphropathie à IgA est la néphropathie glomérulaire la plus répandue. Son évolution fréquente vers l'insuffisance rénale chronique terminale conditionne la prise en charge de cette pathologie. Des études prospectives doivent être élaborées pour mettre en place une prise en charge consensuelle des formes non compliquées et une mise à jour du traitement des formes rapidement progressive.

REFERENCES

- [1] Pillebout E, Vérine J. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juill 2016;12(4):238-54.
- [2] D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Seminars in Nephrology*. 1 mai 2004;24(3):179-96.
- [3] Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. mai 2012;8(5):275-83.
- [4] Rizk DV, Saha MK, Hall S, Novak L, Brown R, Huang Z-Q, et al. Glomerular Immunodeposits of Patients with IgA Nephropathy Are Enriched for IgG Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1. *JASN*. 1 oct 2019;30(10):2017-26.
- [5] Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplantation Proceedings*. 1969;1(4):939-44.
- [6] Hoy WE, Hughson MD, Smith SM, Megill DM. Mesangial Proliferative Glomerulonephritis in Southwestern American Indians. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 mai 1993;21(5):486-96.
- [7] Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(8):1541-8.
- [8] Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney International*. 2 avr 2006;69(8):1455-8.
- [9] Schena FP, Cerullo G, Torres DD, Scolari F, Foramitti M, Amoroso A, et al. The IgA nephropathy Biobank. An important starting point for the genetic dissection of a complex trait. *BMC Nephrol*. 5 déc 2005;6(1):14.

- [10] Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nature Genetics*. 2000;26(3):354-7.
- [11] Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(10):738-48.
- [12] Harada K, Akai Y, Kurumatani N, Iwano M, Saito Y. Prognostic value of urinary interleukin 6 in patients with IgA nephropathy: An 8-year follow-up study. *Nephron*. 2002;92(4):824-6.
- [13] Al Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of IgA Nephropathy: Advances In Anatomic Pathology. *Janv* 2017;24(1):56-62.
- [14] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *CJASN*. 3 avr 2017;12(4):677-86.
- [15] Lee S-MK, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, et al. IgA nephropathy: Morphologic predictors of progressive renal disease. *Human Pathology*. 1 avr 1982;13(4):314-22.
- [16] Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 juin 1997;29(6):829-42.
- [17] Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International*. 1 sept 2009;76(5):546-56.
- [18] Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney International*. 1 sept 2009;76(5):534-45.
- [19] Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney International*. 1 sept 2009;76(5):477-80.
- [20] Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney International*. 1 oct 2014;86(4):828-36.
- [21] Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*. mai 2017;91(5):1014-21.
- [22] Wang AYM, Lai FM, Yu AW-Y, Lam PKW, Chow KM, Choi PCL, et al. Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 sept 2001;38(3):588-96.
- [23] Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. See Editorial by Hogg, p. 2033. *Kidney International*. 1 nov 2001;60(5):1948-54.
- [24] Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 sept 2013;62(3):403-41.
- [25] Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>. Massachusetts Medical Society; 2015 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415463>.
- [26] Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(4):1306-13.
- [27] Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: Clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(7):1321-9.
- [28] Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(7):2088-97.
- [29] Kim Y-C, Chin HJ, Koo HS, Kim S. Tacrolimus Decreases Albuminuria in Patients with IgA Nephropathy and Normal Blood Pressure: A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Efficacy of Tacrolimus on IgA Nephropathy. *PLOS ONE*. 19 août 2013;8(8):e71545.
- [30] Pozzi C, Bolasco P, Fogazzi G, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 13 mars 1999;353(9156):883-7.
- [31] Liu H, Xu X, Fang Y, Ji J, Zhang X, Yuan M, et al. Comparison of Glucocorticoids Alone and Combined with Cyclosporine A in Patients with IgA Nephropathy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Internal Medicine*. 2014;53(7):675-81.
- [32] Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, et al. Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 nov 2015;66(5):783-91.
- [33] Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*. 27 mai 2017;389(10084):2117-27.
- [34] Hou J-H, Le W-B, Chen N, Wang W-M, Liu Z-S, Liu D, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 juin 2017;69(6):788-95.

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des enfants tunisiens atteints par le virus SARS-CoV2 au cours de l'épidémie mars-juillet 2020

Epidemiological and clinical characteristics of Tunisian children affected by SARS-CoV2 during March-July 2020 epidemic

Besbes. H ^(1*), Zayani . SE ^(1*), Hechaichi. A ^(2*), Loussaief. C ⁽³⁾, Chouchane. C ⁽¹⁾,
Chouchane. S ⁽¹⁾, Ben Alaya. N ^(2*)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, Hôpital universitaire Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

⁽²⁾ Observatoire national des maladies nouvelles et émergentes, Tunisie

⁽³⁾ Directeur du centre de confinement hôtel El Mouradi Monastir, Tunisie

(*) Contribution égale

RESUMÉ

Introduction : Le coronavirus SARS-CoV2 est responsable de la pandémie de maladie du nouveau coronavirus 2019 (COVID-19). L'objectif principal de notre étude était de rapporter le profil épidémiologique et clinique des enfants tunisiens atteints de COVID-19. L'objectif secondaire était de dépister des manifestations post COVID-19 chez cette population.

Matériel & Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle avec un recueil rétrospectif et prospectif des données colligeant les enfants tunisiens atteints du COVID-19 inscrits dans le registre national tunisien de l'observatoire national des maladies nouvelles et émergentes (ONMNE) entre Mars et Juillet 2020, coïncidant avec la première vague de COVID-19 en Tunisie. Nous avons inclus les enfants âgés moins de 18 ans, atteints de COVID-19 confirmés par l'amplification en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR) sur des échantillons de prélèvements naso-pharyngés.

Résultats : Nous avons recensé 141 enfants Tunisiens atteint de la COVID-19 entre le mois de Mars et Juillet 2020. L'âge moyen était 9,4 ans \pm 5 avec une médiane de 10,4 ans et des extrêmes allant de un mois à 17 ans et 10 mois. Soixante-quinze garçons et 66 filles étaient atteints avec un sexe ratio de 1,1. Cent enfants (71%) avaient contracté le virus par une transmission locale et 41 enfants (29%) étaient des cas importés. La transmission virale aurait été intrafamiliale chez 85 enfants et extrafamiliale chez 15 enfants. Parmi 100 enfants contactés, 44 enfants étaient asymptomatiques et 56 étaient symptomatiques. Deux enfants avaient des symptômes modérés et 54 avaient des symptômes légers. Parmi les enfants symptomatiques 44,6% avaient des signes ORL, 39,2% avaient une fièvre et 32,1% avaient une toux. Une seule patiente de 15 ans avaient nécessité l'hospitalisation et avait une évolution clinique favorable. Le délai moyen de la négativation de RT-PCR était de 25 jours \pm 12,7 (6 – 74). Le suivi clinique téléphonique après guérison était assuré pour les 100 enfants contactés jusqu'au mois de Septembre 2020 avec un recul moyen de 3,3 mois \pm 1,4 mois (extrêmes 1 – 5 mois). Aucun enfant n'a présenté des manifestations post COVID-19.

Conclusion : Les données scientifiques actuelles s'accordent à dire que la COVID-19, de point de vue sévérité clinique et risque de complications, est une maladie de l'adulte par excellence. Les enfants sont peu touchés et ont souvent une forme légère ou minime de la maladie.

ABSTRACT

Introduction : the coronavirus SARS-COV2 is responsible for the pandemic of the novel coronavirus disease (COVID-19). The main objective of our study was to report the epidemiological and clinical profile of COVID-19 infections in Tunisian children in order to provide useful information to clinicians and health authorities. The secondary aim was to detect post-COVID-19 clinical manifestations after RT-PCR negativation.

Methods : This is a descriptive observational study with retrospective and prospective data collect including the

Tunisian children affected by COVID-19 registered at the Tunisian national register of the National Observatory for New and Emerging Diseases during March to July 2020, coinciding with the first COVID-19 wave in Tunisia. We included children under the age of 18 years old, whose infection with COVID-19 was confirmed by real time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) evaluating nasopharyngeal swabs.

Results : We collected the data of 141 Tunisian children infected by COVID-19 during the months March to July 2020. Mean age was 9,4 years \pm 5 with a median of 10,4 years (10 months -17years and 10 months). 75 boys and 66 girls were affected with a sex ratio of 1,1. One hundred children (71%) contracted the virus due to a local transmission and forty-one of the cases (29%) were imported. The virus transmission seems to be intra-familial for 85 children and extra-familial for 15 cases. Among the 100 children that we contacted, 44 were asymptomatic and 56 presented symptoms. Two children had moderate symptoms and 54 had minor symptoms. Among the symptomatic children, 4,6% presented ENT signs, 39,2% had a fever and 32,1% presented a cough. One patient who had 15 years of age required hospitalization and had a favorable clinical course. The mean time limit of RT-PCR negativation was 25 days \pm 12,7 (6 - 74). A clinical follow-up was ensured by phone calls for all the children included in the study until September 2020 with a mean follow-up of 3,3 months \pm 1,4 months (1- 5 months). No child has presented post-COVID-19 manifestations.

Conclusion : The current scientific data agree that, from a clinical severity and risk of complications point of view, COVID-19 infection is more severe among the adult population. Children present with fewer and slighter symptoms of the disease.

INTRODUCTION

Le coronavirus SARS-CoV2 est responsable de la pandémie de maladie du au nouveau coronavirus 2019 (COVID-19). Depuis sa première parution à Wuhan en Chine en début du mois de Décembre 2019 [1], le SRAS-CoV2 n'a pas cessé de se propager dans le monde entier, touchant plus que 33 millions de personnes et causant près d'un million de morts [2]. D'une façon générale, les infections virales respiratoires sont plus fréquentes et plus graves chez les enfants que chez les adultes. Cette règle a été transgressée avec le SARS-CoV2, en effet, les enfants développent une maladie plus bénigne avec un très faible taux de létalité [3-5]. Les raisons de cette présentation plus modérée dans la population pédiatrique ne sont pas totalement élucidées et les données épidémiologiques et cliniques des enfants infectés semblent être sous-estimées, particulièrement, dans les pays de l'Afrique où on ne dispose pas jusqu'à ce jour de données pédiatriques. L'objectif principal de notre étude était de rapporter le profil épidémiologique et clinique des enfants tunisiens atteints de COVID-19 afin de fournir des informations utiles aux cliniciens et à l'autorité sanitaire. L'objectif secondaire était de dépister

les manifestations cliniques post-COVID-19 après la négativation de la RT-PCR.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle colligeant les enfants tunisiens atteints du COVID-19 inscrits dans le registre national tunisien de l'observatoire national des maladies nouvelles et émergentes (ONMNE) entre Mars et Juillet 2020, coïncidant avec la première vague de COVID-19 en Tunisie. Nous avons inclus les enfants âgés entre 0 et 18 ans, atteints de COVID-19 confirmés par l'amplification en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR) sur des échantillons de prélèvements naso-pharyngés. Le prélèvement était réalisé selon la technique recommandée par les experts. Un contrôle de qualité des prélèvements était effectué à chaque fois pour limiter les faux négatifs. Le recueil des données était réalisé en trois temps. Le recueil initial était rétrospectif effectué à partir des données de l'ONMNE renfermant 5 paramètres : l'identité des enfants, les contacts téléphoniques des parents, l'origine des enfants, la date du diagnostic et le centre de confinement. Le deuxième recueil dont l'objectif était de vérifier et compléter les informations relatives aux enfants atteints, était réalisé via des contacts téléphoniques ou des visites médicales. Le troisième recueil était prospectif moyennant un suivi téléphonique régulier bimensuel jusqu'au mois de septembre 2020 pour les enfants inclus afin de recueillir les manifestations cliniques post-COVID-19. Une séance de simulation était réalisée au profit de l'investigateur principal afin de maîtriser la technique de communication et standardiser l'interrogatoire téléphonique. Le même investigateur a été chargé du recueil des données durant toute la période d'étude. L'entretien avec les parents a été fait selon un modèle préétabli. Ce modèle a suivi les étapes suivantes : présentation de l'investigateur en tant que médecin référent, sensibilisation des parents sur l'intérêt de cette étude et l'importance de contacter le médecin référent en cas de manifestations cliniques chez leur enfant ainsi que les possibilités de consultation en cas de besoin, vérification des données fournies par l'ONMNE, questionnement des parents ou des enfants selon un questionnaire conçu pour cette étude portant sur les antécédents des enfants, le statut vaccinal, les symptômes développés par les enfants et leur chronologie, les cas positifs dans l'entourage proche, le vecteur probable de la transmission, le cas index dans la famille, la chronologie de la positivité de RT-PCR par rapport à celle de l'enfant, la chronologie des symptômes, l'attitude des parents vis-à-vis des symptômes (consultation, traitement...), le délai de négativation de la RT-PCR, l'adresse email ou compte Messenger des parents. L'entretien direct avec les enfants était effectué après avoir eu l'autorisation de l'un des deux parents. Pour les enfants examinés, les règles d'hygiène et de protection individuelle recommandées par le ministère de la santé tunisien étaient respectées. Nous avons défini la transmission intrafamiliale comme étant la transmission du virus entre les membres d'une

maine de vie. La vaccination est à jour selon le calendrier vaccinal en vigueur du pays de résidence pour l'ensemble des enfants inclus. La RT-PCR chez 100 enfants inclus au deuxième recueil était réalisé dans le cadre d'un dépistage systématique autour d'un cas proche positif. La transmission virale aurait été intrafamiliale chez 85 enfants et extrafamiliale chez 15 enfants. Pour la transmission intrafamiliale, un des parents atteints aurait transmis le virus chez 75 enfants. Ces parents avaient été diagnostiqués avant le dépistage chez l'enfant. Pour la transmission extrafamiliale trois enfants étaient des cas importés. A noter que la RT-PCR n'a pas été réalisée dans les pays de provenance pour les 41 cas pédiatriques importés. Parmi les 100 enfants contactés, 44 enfants étaient asymptomatiques et 56 étaient symptomatiques. Deux enfants avaient des symptômes modérés et 54 avaient des symptômes légers. Les symptômes rapportés dans notre série sont détaillés dans le tableau I.

Tableau 1 : Les signes cliniques rapportés chez les enfants atteints de COVID-19 symptomatiques

Signes cliniques	N= 56 (100%)
Signes ORL (rhinorrhée, maux de gorge...)	n= 25 (44,6%)
Fièvre	n= 22 (39,2%)
Toux	n= 18 (32,1%)
Céphalées	n= 8 (14,2%)
Asthénie	n= 5 (8,9%)
Diarrhée	n= 4 (7,1%)
Vomissements	n= 3 (5,3%)
Rash cutané	n= 3 (5,3%)
Conjonctivite	n=1 (1,7%)

Trente-neuf patients avaient au moins deux signes cliniques associés. Les symptômes fréquemment rapportés dans notre étude étaient les signes ORL et la fièvre respectivement chez 25 et 22 enfants. La fièvre était isolée chez 12 enfants. Les signes ORL étaient isolés chez 11 enfants. La fièvre était associée aux signes ORL chez 5 enfants. La durée moyenne des symptômes était de 3,59 jours \pm 2,67 avec des extrêmes allant de 1 à 10 jours. Quarante-quatre enfants soit 78,5% des enfants symptomatiques avaient des symptômes qui ont duré moins de 5 jours. Une seule patiente de 15 ans dans l'échantillon initial était hospitalisée dans une clinique privée à Tunis. L'accès aux informations médicales détaillées relatives à cette enfant était difficile. Nous avons su que l'évolution clinique était favorable sans autres détails. 51 enfants (36,2%) ont été confinés à domicile, 78 (55,3%) dans le centre de confinement à Monastir et 12 (8,5%) dans d'autres centres de confinement. Le délai moyen de la négativation de RT-PCR était de 25 jours \pm 12,7 (6 - 74). Un délai inférieur à 30 jours a été constaté dans 80 cas. Huit enfants ont eu une PCR négative après un

délai de 45 jours et 2 enfants après un délai de 60 jours. Une RT-PCR a été réalisée une fois par semaine après la première quinzaine. L'évolution chronologique de la négativation de la RT-PCR chez nos patients est représentée sur la figure 4.

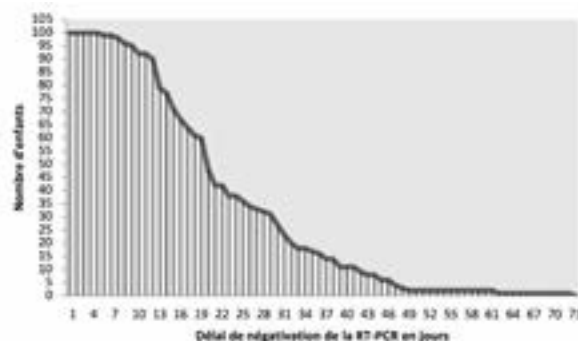


Figure 4 : Chronologie de la négativation de la RT-PCR chez les enfants atteints.

Le suivi clinique téléphonique après guérison était assuré pour les 100 enfants contactés jusqu'au mois de Septembre 2020 avec un recul moyen de 3,3 mois \pm 1,4 mois (extrêmes 1 - 5 mois). Aucun enfant n'a présenté des manifestations post COVID-19. Durant la période du suivi, dix parents ont contacté le médecin référent pour signaler un symptôme ou demander un conseil. Les motifs de recours téléphonique au médecin référent et les solutions préconisées durant la période du suivi sont représentés dans le tableau II. Aucun cas d'hospitalisation ou de décès d'enfants par le COVID-19 n'a été signalé durant la période du suivi.

Tableau 2 : Motifs de recours téléphonique au médecin référent et solutions proposées durant la période du suivi.

Motifs de recours téléphonique à l'investigateur	Nombre d'enfant	Age	Délai par rapport à la négativation de la PCR	Solutions proposées	Evolution
Diarrhée aiguë	1	18 mois	28 jours	-consultation médicale -Traitement symptomatique	Favorable
Toux	3	2ans, 3ans et 6 ans	50 jours, 46 jours, 2 mois	-consultation médicale -Radiographie de thorax montrant un syndrome interstitiel bilatéral. -Azithromycine pendant 5 jours pour deux enfants. -Un enfant a reçu un traitement symptomatique	Favorable Examen spécialisé a été réalisé

Trouble du comportement: anorexie et isolement social (refus de sortir)	3 (même famille: 2 frères et 1soeur)	7 ans, 8ans et 13 ans	Avant la négativation de la PCR et aggravation après la sortie du confinement	Rendez-vous de consultation de pédopsychiatre à Monastir	Favorable
Fièvre aiguë et rhinorrhée	1	1 an	2 mois	-consultation médical -Traitement symptomatique	Favorable
Eruption cutanée urticaire suite à l'ingestion de fruits de mer	2 (deux cousins)	18 mois et 20 mois	15 jours	-consultation médicale -Anti-histaminique	Favorable

DISCUSSION

Il s'agit du premier rapport tunisien qui concerne spécifiquement la population pédiatrique et qui corrobore les résultats de la littérature en montrant la bénignité de la COVID-19 chez l'enfant. Sur 5 mois nous avons colligé 141 cas d'enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques atteints par le SARS-CoV2 confirmés par RT-PCR. En Tunisie, l'épidémie de la COVID-19 a débuté le 02 Mars 2020 par un premier cas adulte importé. Le premier enfant tunisien atteint a été signalé le 12 Mars 2020. L'OMS a qualifié officiellement l'épidémie de Coronavirus comme une pandémie le 11 Mars 2020. A noter que dans les deux dernières décennies le monde a connu 3 pandémies de coronavirus qui ont en commun la très faible morbi-mortalité infantile. En Chine en 2002, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV1) a causé une mortalité infantile proche de 0% (contre 6-17% chez les adultes touchés) [6]. En 2012, un autre nouveau coronavirus est apparu en Arabie saoudite le MERS-CoV occasionnant une mortalité infantile de 6% contre 20 à 40% chez les adultes [7]. Le nouveau coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) avait aussi une morbi-mortalité pédiatrique très faible. La transmission interhumaine principalement familiale est le principal mode de transmission [3, 4, 8]. Dans notre étude la transmission familiale était de 85%. Les enfants peuvent être infectés par l'inhalation de grosses gouttelettes générées lors de la toux ou des éternuements ou par contact avec une surface contaminée [9]. Le virus pouvant également être libéré dans les selles, la transmission oro-fécale ne peut pas tout de même être exclue [10]. Le nombre de reproduction de base (RO) du SARS-CoV2 rapporté est variable d'un pays à un autre et varie entre 2 et 6,47, cependant il est plus élevé que le SARS-CoV1 et le H1N1 [11]. L'accumulation de preuves et l'expérience collective affirment que les enfants, en particulier en âge scolaire, transmettent beaucoup moins fréquemment le SRAS-CoV-2 que les adultes [12]. L'incidence pédiatrique est très faible et variable d'un pays à l'autre (Chine : 2% [4], Italie : 1,2% [13], États-Unis de l'Amérique : 5% [14]). En Tunisie, jusqu'au 31 juillet 2020 on comptait 1535 cas confirmés de COVID-19 dont 141 enfants âgés de moins de

18 ans, soit une prévalence de 9,2%. La variabilité de prévalence entre les pays pourrait être expliquée par la disponibilité des tests RT-PCR, la politique de dépistage adoptée par chaque pays, et les différences démographiques entre les différents pays (la population est plus jeune en Tunisie par rapport à celle en Italie ou aux États-Unis de l'Amérique par exemple). La RT-PCR sur des échantillons provenant d'écouvillons nasopharyngés, oropharyngés et d'échantillons des voies respiratoires inférieures lorsque cela est possible est l'outil de choix permettant de poser le diagnostic de COVID-19 [3-4].

Un résultat RT-PCR «positif» reflète uniquement la détection de l'ARN viral et n'indique pas nécessairement la présence d'un virus actif capable de se transmettre et se répliquer. Chez les enfants, plus que chez les adultes, la COVID-19 pose d'importants défis diagnostiques en raison de la période d'incubation plus longue qui comprend un intervalle prolongé (5 à 6 jours) d'excrétion virale avant l'apparition des symptômes [15]. L'âge moyen des enfants inclus dans notre étude était de 9 ans et 5 mois +/- 5 ans (1 mois - 17ans et 10 mois), ce qui est comparable avec les données épidémiologiques en Chine (7ans) [4] et aux états unis d'Amérique (11ans) [14]. Les âges variaient de 1 mois à 18 ans, ce qui suggère que tous les âges de l'enfance étaient sensibles au SARS-CoV2 [4]. Dans notre étude nous n'avons pas noté de différence de sexe pour les enfants atteints. Ce qui corrobore les constatations rapportées dans la littérature. Une analyse de 2153 cas pédiatriques atteints de COVID-19 en Chine, n'a détecté aucune différence substantielle dans le nombre de cas chez les garçons et les filles [4]. Les manifestations cliniques du COVID-19 chez les enfants rapportées sont généralement minimales et similaires entre les pays [3, 4, 11, 14]. Dans la plus grande cohorte chinoise de patients pédiatriques COVID-19, Dong et al. [4] ont défini la gravité du COVID-19 selon 5 grades en fonction des manifestations cliniques, biologiques et radiologiques : enfants asymptomatiques, signes légers, signes modérés, signes sévères et état critique. Dans cette cohorte, 4,4% des enfants infectés étaient asymptomatiques, tandis que les autres enfants présentaient une maladie légère (50,9%) ou modérée (38,8%), respectivement. Lu et al. [3] ont montré que 15,8% des enfants COVID-19 inclus dans leur cohorte rétrospective (171 cas confirmés) étaient asymptomatiques. Dans notre étude sur 100 cas contactés par téléphone, 44% des enfants étaient asymptomatiques, 44,6% avaient de maux de gorge et de signes rhinologiques, 39,2% avaient une fièvre et 32,1% avaient une toux. Le symptôme le plus fréquemment rapporté dans la littérature est la fièvre [16]. L'importance de taux des enfants asymptomatiques dans notre série pourrait être surestimé faute de l'absence d'un examen clinique systématique pour tous les enfants atteints durant la maladie. Tous les enfants symptomatiques inclus dans notre étude avaient des symptômes minimes à légers. Les symptômes se sont améliorés en moyenne en 3,5 jours (1 - 10 jours). Nous n'avons noté aucun décès par CO-

VID-19 dans la population pédiatrique de moins de 18 ans en Tunisie. Bien que le taux de létalité par CO-VID-19 dans la population pédiatrique soit variable d'un pays à l'autre mais il reste faible par rapport à la population générale (<0.1% aux Etats-Unis d'Amérique pour les enfants de moins de 18 ans [17]). Cette spécificité d'âge n'est pas encore complètement comprise. On suppose que les enfants, par rapport aux adultes, peuvent avoir une expression plus élevée des récepteurs, qui permettent la pénétration du virus à la cellule, ACE-2 exprimés par les pneumocytes pulmonaires de type II, les protégeant de la manifestation clinique sévère du COVID-19 [18]. D'autres mécanismes immunologiques telle qu'une réponse précoce et élevée des cellules B polyclonales au SRAS-CoV2 avec la production d'un nombre élevé de plasmocytes et cellules natural Killer de haut niveau pourraient également contribuer à expliquer cette caractéristique spécifique à l'âge [18-19].

Dans notre cohorte, le suivi des enfants atteints de COVID-19 n'a montré aucun cas de fièvre prolongée ou de syndrome de Kawasaki décrit dans la littérature [20-22]. Plusieurs observations cliniques confirment une augmentation de l'incidence de la maladie de Kawasaki au cours de la pandémie mondiale de la COVID-19 chez des enfants qui ont contracté le SARS-CoV2 [21,22]. Cette maladie est caractérisée par l'apparition d'une fièvre prolongée associée d'une façon variable à un érythème, un exanthème, une myocardite, une péricardite, une diarrhée aiguë, un œdème des mains et des pieds et/ou un syndrome inflammatoire biologique. Ces symptômes ont été décrits 2 à 6 semaines après la négativation de la RT-PCR des patients. Du fait du faible rôle de transmission du SARS-CoV2 par l'enfant [23] et les conséquences prolongées sur les enfants et la famille au cours de la pandémie du COVID-19 tel que l'exposition accrue à la violence à domicile [24] et les dommages causés à l'éducation, au développement et à la santé physique et mentale des enfants et des jeunes [25], la société tunisienne de pédiatrie a récemment recommandé le retour normal et sans interruption à l'école de tous les enfants tout en appelant à respecter les règles barrières pour les enfants, enseignants et administratifs. La recommandation de la rentrée scolaire est adoptée par plusieurs pays et sociétés savantes [26,27]. A notre connaissance, cette étude est la première étude épidémiologique Africaine se rapportant à la population pédiatrique atteinte du COVID-19. Elle confirme la bénignité de COVID-19 chez les enfants par rapport à l'adulte. En effet, au cours de la même période qualifiée de 1ère vague de COVID19, la mortalité adulte en Tunisie était de 3,3% parmi les cas diagnostiqués positifs versus 0% pour les enfants. De même, les hospitalisations en réanimation étaient rapportées uniquement chez l'adulte. Parmi les points positifs de cette étude, on cite : sa conception selon une méthodologie de recueil assez rigoureuse impliquant un seul investigateur formé à cette tâche ; le suivi prospectif sur une période relativement suffisante pour dépis-

ter les complications post-infectieuses rapportées dans la littérature. Cependant, notre étude a plusieurs limites : le recueil rétrospectif des données via un contact téléphonique sans faire un examen physique pour la plupart des enfants positifs pourrait sous-estimer certains symptômes et le nombre des enfants symptomatiques. En outre, du fait de l'impact psychologique secondaire au confinement général et à la perception sociale de la maladie, plusieurs familles ont refusé de fournir des données médicales suffisantes sur l'état de leurs enfants et l'entretien téléphonique n'a pu être rentable et efficace qu'avec 100 parents parmi 141. Ensuite, le retentissement psychologique de la maladie ou du confinement chez l'enfant n'a pas été décrit dans notre étude. Il serait intéressant d'étudier l'impact psychologique de la COVID-19 et du confinement général sur les enfants atteints et leurs familles afin de pouvoir guider une prise en charge assez complète que possible pour cette population. Enfin, aucun examen complémentaire biologique ni radiologique n'a été fait au profit des enfants symptomatiques. Cela aurait empêché de mieux caractériser et objectiver la sévérité des symptômes qui était basée uniquement sur la description clinique.

CONCLUSION

Les données scientifiques actuelles s'accordent à dire que la COVID-19, de point de vue sévérité clinique et risque de complications, est une maladie de l'adulte par excellence. Les enfants sont peu touchés et ont souvent une forme légère ou minime de la maladie. Plus d'études sur la population pédiatrique tunisienne englobant le profil clinique, biologique, sérologique et psychologique seraient nécessaires pour enrichir la base de nos connaissances sur ce nouveau virus, formuler des recommandations nationales pédiatriques plus solides et servir ainsi pour mieux gérer la deuxième ou la vraie vague de COVID-19 par les autorités sanitaires.

REFERENCES

- [1] Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020 ; 382, 727-33.
- [2] WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>.
- [3] Lu, X. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 382, 1663-65 (2020).
- [4] Dong, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.*2020 ; 145, e20200702.
- [5] Jeng, M. J. COVID-19 in children: current status. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020 ; 83, 527-33.
- [6] Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Res.* 2008;133:74-87.
- [7] De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-

- CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* 2013;87:7790–2.
- [8] Su, L. et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020 ; 9, 707–13.
- [9] Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y. & Qin, Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J. Med. Virol.* 2020 ;92, 568–76.
- [10] Yeo, C., Kaushal, S. & Yeo, D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 ; 5, 335–7.
- [11] Singhal, T.A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020 ; 87 , 281-6.
- [12] Benjamin Lee and William V. Raszka. COVID-19 Transmission and Children: The Child Is Not to Blame. *Pediatrics.* Aug 2020, 146 (2) e2020004879.
- [13] Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020;323(14):1335.
- [14] CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–26.
- [15] He, X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat. Med.* 2020 ; 26, 672–5.
- [16] Ansel Hoang et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *The Lancet.* 2020; 24,100433.
- [17] Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at JHU. COVID-19 Dashboard. <https://coronavirus.jhu.edu/map>.
- [18] Cristiani, L. et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur. Respir. J.* 55, 2001617(2020).
- [19] Carsetti, R. Q. C. et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020 ; 4, 414–6.
- [20] Jones, V. G. et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp. Pediatr.* 10, 537–40 (2020).
- [21] Marie Pouletty et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020 ;79:999-1006.
- [22] Moreira, A. Kawasaki disease linked to COVID-19 in children. *Nat Rev Immunol.* 2020 ; 20 : 407.
- [23] TC Jones et al. An analysis of SARS-CoV2 viral load by patient age. *medRxiv* 2020 .06. 08. 20125484.
- [24] Andrew M. An increasing risk of family violence during the Covid-19 pandemic: Strengthening community collaborations to save lives. *FSI.* 2020 ; 2: 100089.
- [25] RM Viner et al. Susceptibility to COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020 ; 20.20108126.
- [26] Jasmina Panovska-Griffiths et al. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second COVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study. *The Lancet Child & Adolescent Health.* August 2020.
- [27] Kentaro Iwata et al. Was school closure effective in mitigating coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Time series analysis using Bayesian inference. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020 ; 99 ; 57-61.

Arthrite juvénile idiopathique : expérience d'un service de pédiatrie

Juvenile idiopathic arthritis : experience of a pediatric center

**Safi. F^(1,2), Moalla .I^(1,2), Kamoun. D^(1,2), Hsairi. M^(1,2), Gargouri. L^(1,2),
Mahfoudh. A^(1,2)**

⁽¹⁾ Université de Sfax , Faculté de médecine de Sfax, Sfax, Tunisie

⁽²⁾ Hopital Hédi Chaker, Service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatriques, Sfax, Tunisie

RESUMÉ

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'enfant. Le diagnostic repose sur les critères de classification de Durban édités en 1997 et révisés en 2001 en Edmonton.

Nous avons colligé 26 cas d'AJI. L'incidence était estimée à 60 cas/100 000 admissions/année.

Le sex ratio (F/M) était de 1,6. L'âge moyen de début de la maladie était de 7 ans et demi, toutes formes confondues. Cinq formes d'AJI ont été individualisées : la forme systémique (11%), la forme oligoarticulaire (46%), la forme polyarticulaire avec FR (11%), la forme polyarticulaire sans FR (26%) et l'enthésite en rapport avec une arthrite (4%).

Les arthralgies et les arthrites représentaient le mode de début le plus fréquent avec respectivement 19 cas (73%) et 14 cas (53%) dans notre série. La localisation articulaire était variable selon la forme clinique. Sur le plan thérapeutique, l'acide acétyl salicylique a été utilisé chez tous les malades. Neuf malades ont reçu le Méthotrexate. Deux patientes ont bénéficié d'une infiltration locale par Hexacétonide de Triancinalone. Une rémission complète a été obtenue chez 15 malades. Trois malades ont présenté des poussées. L'évolution a été marquée par la persistance des arthralgies chez 7 malades et l'apparition d'uvéite et glaucome bilatéraux chez une fille ayant la forme oligoarticulaire. Une meilleure connaissance des différentes formes cliniques de l'AJI est le meilleur garant d'une prise en charge précoce et adaptée.

Mots clés : arthrite juvénile idiopathique, enfant, épidémiologie

SUMMARY

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common inflammatory rheumatism in children. The diagnosis is based on the Durban classification criteria published in 1997 and revised in 2001 in Edmonton.

We have collected 26 cases of JIA. The incidence was estimated at 60 cases / 100,000 admissions / year.

The sex ratio (F / M). was 1.6 The average age of onset of the disease was 7.5 years for all forms. Five forms of JIA were individualized: systemic arthritis (11%), oligoarthritis (46%), rheumatoid factor positive polyarthritis (11%), rheumatoid factor negative polyarthritis (26%) and enthesitis-related arthritis enthesitis (4%).

Arthralgia and arthritis represented the most frequent mode of onset with 19 cases (73%) and 14 cases (53%) respectively in our series. Joint localization was variable depending on the clinical form. Therapeutically, acetyl salicylic acid has been used in all patients. Nine patients received Methotrexate. Two patients underwent local infiltration with Triancinalone Hexacetonide. Complete remission was obtained in 15 patients. Three patients presented with relapses. The course was marked by the persistence of arthralgia in 7 patients and the appearance of bilateral uveitis and glaucoma in a girl presenting the oligoarticular form. A better knowledge of the different clinical forms of JIA is the best guarantee of early and appropriate management.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, child, epidemiology

Auteur correspondant :

Dr Imen Moalla

Mail : imenemoalla@gmail.com

INTRODUCTION

L'AJI est une pathologie rare, mais non exceptionnelle. Elle représente le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'enfant (1). Retenir cette maladie nécessite l'élimination de toutes les pathologies pouvant comporter une atteinte articulaire, qu'elles soient inflammatoires, infectieuses, tumorales ou autres (2).

L'AJI constitue un groupe hétérogène d'affections ayant fait l'objet de classifications successives. La classification la plus récente est celle proposée à Durban en 1997 et révisée en Edmonton en 2001. Elle permet de distinguer 7 formes différentes:

Arthrite systémique, oligoarthritis, polyarthrite avec facteurs rhumatoïdes (FR), polyarthrite sans FR, arthrite psoriasique, enthésite en rapport avec une arthrite (ERA), arthrite n'entrant dans aucune des catégories ci-dessus ou entrant dans au moins 2.

Nous nous proposons dans ce travail de déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques, d'étudier le profil évolutif et de décrire les modalités thérapeutiques d'AJI.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de type cohorte rétrospective, colligeant tous les patients hospitalisés pour AJI au service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatriques de Sfax durant une période de 14 ans allant du 1-1-2005 au 31-12-2018.

Nous avons inclus tous les enfants âgés de moins de 16 ans présentant une arthrite de durée supérieure à 6 semaines et sans cause identifiée. Nous avons utilisé la classification d'Edmonton permettant de distinguer 7 formes:

Arthrite systémique, oligoarthritis, polyarthrite avec facteurs rhumatoïdes, polyarthrite sans facteurs rhumatoïdes, arthrite psoriasique, ERA, arthrite n'entrant dans aucune des catégories ci-dessus ou entrant dans au moins 2.

Une fiche d'exploitation préétablie a permis le recueil des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

Ces paramètres ont été par la suite recueillis et analysés sur un logiciel de statistiques SPSS 20.

RESULTATS

Nous avons colligé 26 cas d'AJI. Une prédominance féminine a été observée avec un sexe ratio (F/M) de 1,6. L'âge de début était compris entre 1 an 2 mois et 12 ans avec une moyenne de 7 ans et demi. L'âge de début était variable selon les formes cliniques (tableau I).

Tableau 1 : Répartition des formes d'AJI selon l'âge

FORMES D'AJI	Age moyen	Extrêmes
OLIGOARTHRITE	8 ans	1 an 7 mois - 12 ans
POLYARTHRITE AVEC FR	6 ans et demi	1 an 2 mois - 6 ans et demi
POLYARTHRITE SANS FR	8 ans	4 ans - 12 ans
ARTHRITE SYSTEMIQUE	5 ans	3 ans - 6 ans et demi
ERA	9 ans	

Les 26 cas se répartissaient selon les critères d'Edmonton, en 10 cas de forme polyarticulaire (38%) dont 3 cas avec FR soit 11% et 7 cas sans FR soit 26%, 12 cas de forme oligoarticulaire (46%), 3 cas de forme systémique (11%) et 1 cas d'ERA (4%) (Figure 1).

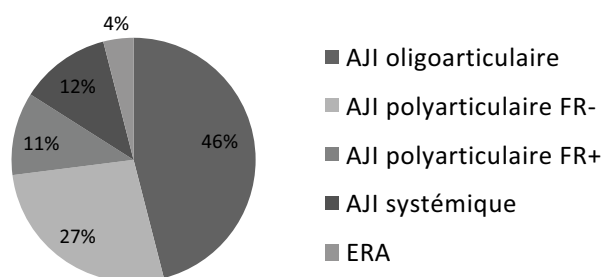


Figure 1 : Répartition des patients selon la forme clinique de l'AJI

Les arthralgies et les arthrites représentaient le mode de début le plus fréquent dans toutes les formes d'AJI. Les arthralgies étaient présentes dans 19 cas (73%) et les arthrites dans 14 cas (53%). Les myalgies ont été rapportées dans 2 cas. Aucun cas d'atteinte ophtalmologique ni cutanée n'a été objectivé à l'admission. Les signes cliniques étaient variables selon la forme de l'AJI (tableau II).

Tableau 2 : Présentation clinique selon la forme d'AJI

FORMES D'AJI	Signes articulaires	Signes généraux
OLIGOARTHRITE	Monoarticulaire : 10 cas Nombre moyen d'articulations touchées par malade : 3 Localisation de l'arthrite: genou: 10 cas / cheville : 2 cas	
POLYARTHRITE AVEC FR	Nombre moyen d'articulations atteintes par malade : 8 Arthrites symétriques : 2 cas	AEG : 1 cas Adénopathie axillaire : 1 cas
POLYARTHRITE SANS FR	Nombre moyen d'articulations atteintes par malade : 8 Arthrites symétriques : 3 cas Déformation du pouce en col de cygne : 1 cas	Fièvre prolongée (20 jours) : 1 cas AEG : 1 cas
ARTHRITE SYSTEMIQUE	Nombre moyen d'articulations atteintes par malade : 4 Localisation de l'arthrite : genou, poignet et l'articulation sacro iliaque Arthrite bilatérale : 2 cas	Fièvre : 100% des cas AEG : 2 cas Adénopathies sous maxillaires : 1 cas SMG : 1 cas
ERA	Localisation de l'arthrite : IPP Atteinte enthésique : talalgies bilatérales	

AEG : altération de l'état général

SMG : splénomégalie

IPP : interphalangienne proximale

ERA : enthésite en rapport avec une arthrite

Sur le plan biologique, la vitesse moyenne de sédimentation (VS) moyenne était de 67mm à la première heure et de 85 mm à la deuxième heure toutes formes confondues. Une anémie hypochrome microcytaire a été observée dans 7 cas, une hyperleucocytose dans 7 cas et une hyperplaquettose dans 11 cas. Le dosage du FR ne s'est révélé positif que chez les 3 enfants présentant la forme polyarticulaire avec FR. Les anticorps anti nucléaires (AAN) étaient positifs chez trois malades présentant la forme oligoarticulaire, 1 ayant la forme polyarticulaire avec FR et 1 patient atteint de la forme polyarticulaire sans FR. La recherche d'anticorps anti-CCP était effectuée chez deux malades présentant la forme oligoarticulaire, elle s'est révélée positive dans un cas. Sur le plan radiologique, 17 radiographies standards ont été réalisées dont 2 se sont révélées pathologiques montrant un Stade I et II de Steindler. L'échographie articulaire réalisée dans 9 cas, s'est révélée sans anomalies dans 3 cas et a montré un épanchement intra articulaire dans les autres cas, une ténosynovite bilatérale dans un cas et une myosite dans un autre cas. L'IRM articulaire faite dans 3 cas, a montré un épanchement intra articulaire dans tous les cas, une ténosynovite bilatérale dans un cas et un chondromatose secondaire dans un cas (Figure 2).



Figure 2 : Coupe sagittale du genou en pondération T2 montrant un épanchement intra articulaire, une infiltration des parties molles et des ostéochondromes multiples.

Concernant la prise en charge thérapeutique, plusieurs traitements médicaux ont été utilisés toutes formes confondues d'AJI (Tableau III).

Tableau 3 : Les traitements médicaux utilisés selon les différentes formes cliniques

FORME	Traitement	Nombre de cas
OLIGOARTHRITE	AAS	12
	Corticoides + AINS	2
	MTX	3
	Infiltration locale	2
POLYARTHRITE AVEC FR	AAS	3
	diclofénac	1
	corticoïde	1
	MTX	1
POLYARTHRITE SANS FR	AAS	7
	diclofénac	1
	corticoïde	1
	MTX	4
SYSTEMIQUE	AAS	3
	diclofénac + salazopyrine	1
	MTX	1
ERA	AAS	1

AAS : acide acétyl salicylique

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

MTX : méthotrexate

La dose d'acide acétyl salicylique était de 80-100 mg/kg/jour. Le méthotrexate était utilisé à la dose de 10 -15 mg/m²/semaine.

Vingt cinq enfants ont été régulièrement suivis à notre consultation. Le malade présentant une ERA a été perdu de vue. Une patiente a présenté comme complication une uvéite qui a évolué par poussées indépendamment de l'atteinte articulaire et s'est compliquée de glaucome bilatéral. Cette complication était réfractaire au traitement. Le Tableau IV résume l'évolution chez les différents malades, avec un recul moyen de 2 ans 7 mois.

Tableau 4 : L'évolution selon les différentes formes cliniques

FORMES d'AJI	Favorables sans poussés	Poussés	Complications
OLIGOARTHRITE	11 patients	Une poussée à 1 an 3 mois après le diagnostic : un patient	uvéite antérieure bilatérale chronique et un glaucome bilatéral : un patient
POLYARTHRITE AVEC FR	3 patients		
POLYARTHRITE SANS FR	5 patients	deux poussées à 2 ans et à 4 ans après le diagnostic : un patient	déformations au niveau des poignets et des pouces : un patient
ARYHRITE SYSTEMIQUE	3 patients		

DISCUSSION

L'AJI est une pathologie rare, mais non exceptionnelle de l'enfant. L'incidence et la prévalence sont respectivement estimées à 1,6 et 23/ 100 000 enfants et 3,8 et 400/100 000 enfants (3).

L'âge moyen de début de la maladie varie selon les études de 3,1 à 7,8 ans (4,5). Dans notre travail, l'âge de début était compris entre 1 an 2 mois et 12 ans avec une moyenne de 7 ans et demi.

L'AJI touche préférentiellement les filles. Ceci a été approuvé par plusieurs études (6). De même dans notre travail l'AJI a concerné 16 filles versus 10 garçons avec un sexe ratio de 1,6. La forme oligoarticulaire est la forme prédominante, son taux varie selon les séries de 40 à 60% des cas (7-10). Elle représente 46% de l'ensemble des AJI dans notre série. La forme polyarticulaire sans FR présente la deuxième forme la plus fréquente, avec une fréquence variant de 20 à 30 % selon les séries (9,11,12). C'est le cas pour notre série où la forme polyarticulaire sans FR a occupé la 2ème place avec une fréquence de 27% de l'ensemble des cas. L'AJI systémique représente 10 à 15% de l'ensemble des cas d'AJI (13). Dans notre travail, cette forme a représenté 12% des cas. Quant à la forme polyarticulaire avec FR est une forme rare chez l'enfant. Sa fréquence est inférieure à 5% de l'ensemble des AJI selon les différentes séries (8,14,15). Dans notre série, elle représente 11% des cas. L'ERA représente 5-10 % des cas de l'ensemble des AJI (20). Elle a concerné un garçon dans notre étude et aucun cas d'arthrite psoriasique n'a été objectivé. Le tableau clinique de l'AJI varie selon la forme clinique. Dans la forme oligoarticulaire, les arthrites prédominent aux membres inférieurs ; elles sont plutôt asymétriques. Le motif de consultation est souvent une augmentation du volume de l'articulation ou une boiterie. Dans notre série, le début était monoarticulaire chez 10 malades. Les arthrites ont touché le genou chez 10 patients et la cheville dans 2 cas. Tous les patients ont gardé une forme oligoarticulaire non extensive. L'iridocyclite étant un signe caractéristique de la forme oligoarticulaire, touche environ 30 % des patients. Elle peut précéder l'arthrite dans moins de 10% des cas. Cette atteinte peut engager le pronostic fonctionnel visuel. Ainsi un examen ophtalmologique à la lampe à fente doit être pratiqué dès le diagnostic et renouvelé tous les 3 mois. L'iridocyclite est d'autant plus fréquente qu'il existe des AAN. Son évolution se fait par poussées indépendamment de l'atteinte articulaire (16). Dans ce travail, la forme monoarticulaire d'AJI a été compliquée d'une sclérite dans un cas et d'une uvéite chronique antérieure bilatérale chez une patiente ayant des AAN (+). Cette uvéite était asymptomatique et découverte après 4 ans d'évolution lors d'un examen ophtalmologique systématique. Elle a évolué par poussées indépendamment de l'atteinte articulaire et s'est compliquée de glaucome bilatéral. Concernant la forme polyarticulaire avec FR, la présentation typique est une polyarthrite symétrique atteignant les petites articulations des mains et des pieds. Par ailleurs les grosses articulations peuvent également être touchées comme dans notre étude. Les atteintes extra-articulaires sévères sont très rares telle que l'insuffisance aortique (17). La forme polyarticulaire sans FR est hétérogène. En effet, elle regroupe d'authentiques polyarthrites de type rhumatoïde mais sans FR et des AJI comparables aux AJI oligoarticulaires extensives avec AAN (début précoce, atteinte asymétrique, présence

d'uvéite), ainsi que de très rares formes enraidissantes (18). Dans notre travail, les arthrites étaient symétriques chez 7 malades. Concernant la forme systémique, plusieurs observations montrent que cette forme d'AJI résulte de mécanismes différents de ceux des autres formes d'AJI et la classent parmi les maladies auto-inflammatoires. La fièvre est le signe clinique initial le plus fréquent. Il est quasi constant au début. C'est une fièvre prolongée d'au moins 15 jours. Elle est oscillante au cours de la journée, la courbe thermique typique est caractérisée par un pic par jour habituellement à plus de 39 °C, à peu près à la même heure surtout au cours du nyctémère (19). C'est une fièvre qui est peu sensible aux antipyrétiques à doses habituelles (20). Dans notre série, la fièvre était présente chez tous les malades. Elle était oscillante au cours de la journée avec un pic nocturne. La durée moyenne était de 35 jours (3-6 semaines). Dans cette forme systémique, l'atteinte des organes lymphoïdes se voit surtout dans les formes à évolution prolongée et très inflammatoires. Les adénopathies sont retrouvées dans 30 à 40% des cas et peuvent se voir dans les divers territoires sans relation avec les localisations articulaires (21). Une splénomégalie modérée, souvent tardive, peut survenir dans plus de 50% des cas. L'hépatomégalie est moins fréquente, elle est observée dans 10 à 16 % des cas. Dans notre série, un seul malade a présenté des adénopathies cervicales. Elles étaient indolores, mobiles et de consistance élastique. Un patient a présenté une splénomégalie à 2 travers de doigts. Aucun cas d'hépatomégalie n'a été objectivé. Quant aux signes articulaires, ils ne sont présents dès le début de l'affection que dans 75% des cas. Les arthrites sont le plus souvent symétriques et touchent par ordre de fréquence : les poignets, les genoux, puis les chevilles. L'atteinte des hanches et des coudes est plus tardive (22). L'atteinte du rachis cervical est assez fréquente pouvant être à l'origine d'un torticolis invalidant. L'atteinte temporo-mandibulaire survient tardivement, elle peut être extrêmement douloureuse et menant même à une dénutrition sévère. En général, les symptômes systémiques de fièvre et d'éruption cutanée disparaissent après l'apparition de la polyarthrite, ce qui rend difficile sa distinction de l'AJI polyarticulaire (3). Dans notre étude, les signes articulaires étaient présents dès le début de l'affection chez tous les patients. La symétrie était présente dans la plupart des cas (2/3 patients). Elles ont intéressé le genou, le poignet et la hanche ce qui concorde avec la littérature. Aucun cas d'atteinte viscérale n'a été objectivé. Concernant la prise en charge thérapeutique, le traitement symptomatique repose sur les anti-inflammatoires. L'Acide acétylsalicylique (AAS) est l'anti inflammatoire non stéroïdien le plus utilisé ayant plusieurs formes galéniques facilitant ainsi son adaptation thérapeutique. La dose recommandée est 80 à 100 mg/kg/jour pouvant aller jusqu'à 120 mg/kg/jour. Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire puissant mais l'importance de leurs effets secondaires incite une prescription réfléchie (1).

Ils gardent surtout une place dans l'AJI systémique avec atteinte viscérale, dans l'AJI polyarticulaire dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond et dans les uvéites. Dans notre étude, tous les malades ont bénéficié d'un traitement par l'AAS. Nous avons eu recours à la prednisonne chez 5 malades ayant la forme oligoarticulaire, 1 ayant la forme polyarticulaire avec FR et 1 ayant la forme polyarticulaire sans FR. Les injections articulaires de glucocorticoïdes sont souvent recommandées dans le traitement de l'arthrite active dans le cadre de l'AJI oligo-articulaire, en première ligne ou en seconde ligne après avoir essayé les AINS (2). Les corticostéroïdes à action prolongée sont utilisés pour les injections intra-articulaires et l'hexacétonide de triamcinolone s'est avéré plus efficace que l'acétonide de triamcinolone (4). Dans notre série, 2 patientes ayant la forme oligoarticulaire ont eu 3 injections en intra articulaire de la cheville d'hexacétonide de triamcinolone chacune à 4 mois d'intervalle. Concernant les traitements de fond, actuellement, le méthotrexate (MTX) est le traitement le plus fréquemment prescrit en 1ère ligne dans les AJI toutes formes confondues. Dans notre étude, le MTX était le traitement de fond de 1ère intention. Il a été prescrit chez 9 malades. La posologie était de 10-15mg/m² par voie orale en association avec l'acide folique. Aucun cas d'intolérance ou effet indésirable au MTX n'a été observé. Les biothérapies ont révolutionné le traitement de l'AJI et d'autres maladies auto-immunes chez les enfants. Elles résultent d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'inflammation. Elles ciblent le réseau cytokinique pro-inflammatoire. Elles peuvent être utilisées seules ou en association avec le MTX. Les anti-TNF- α représentent la 1ère biothérapie utilisée dans l'AJI. Cependant, il s'agit d'un traitement d'introduction récente avec un recul encore court chez l'enfant. Cinq anti-TNF sont disponibles sur le marché, dont l'éta nercept et l'adalimumab qui ont été largement utilisés chez les enfants atteints d'AJI. Pour les patients intolérants ou non répondeurs au MTX, les thérapies biologiques représentent une bonne alternative. Parmi les anti-TNF α , les traitements approuvés pour la population pédiatrique comprennent l'Infliximab, l'Éta nercept et l'Adalimumab. Bien qu'ils présentent un mécanisme d'action similaire, ces molécules ont montré une efficacité différente dans le traitement de l'uvéite. Néanmoins, en Tunisie, l'absence de couverture sociale pour certains malades, le coût cher de ces médicaments ainsi que la non disponibilité de la plupart, sont à l'origine de la rareté d'utilisation de ces traitements dans notre pays. Dans notre étude, l'Adalimumab (Humira®) a été prescrit pendant 2 ans chez une patiente présentant la forme oligoarticulaire compliquée d'uvéite antérieure bilatérale chronique résistante au MTX. Mais, l'uvéite a continué à évoluer et s'est compliquée de glaucome bilatéral. D'ailleurs, l'uvéite chez l'enfant est caractérisée par un mauvais pronostic et un risque plus élevé de complications secondaires, avec un fardeau socioéconomique

considérable (14). Même si la rémission de l'uvéite peut atteindre 70-80%, l'uvéite représente la troisième cause de cécité dans les pays développés. Les complications les plus courantes incluent : cataracte (19-81% des patients), glaucome (8-38%), kératite (7-10%), synéchies (8-75%), œdème maculaire (8-42%), hypotonie oculaire (19%), décollement de la rétine, ischémie rétinienne et atrophie optique. Jusqu'à 30% des patients présentent une baisse l'acuité visuelle et jusqu'à 10% développent une cécité. Une corticothérapie locale associée aux mydriatiques est proposée pour les affections légères à modérées, surtout en cas d'atteinte antérieure. Une inflammation oculaire grave peut nécessiter un traitement systémique par corticoïdes par voie orale ou intraveineuse. Dans les cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance, des immunomodulateurs systémiques devraient être envisagés. Une méta-analyse récente a mis en évidence une efficacité supérieure de l'Adalimumab et de l'Infliximab par rapport à l'Éta nercept (9). Bien que pas encore approuvé, le Golimumab a été décrit comme une nouvelle option thérapeutique prometteuse d'uvéite sévère chez les patients n'ayant pas répondu à d'autres agents biologiques.

L'Adalimumab est l'agent biologique anti-TNF α relatif le plus récent utilisé dans l'AJI. Il a été utilisé pour la première fois chez les patients présentant une uvéite liée à l'AJI avec de bons résultats. Son efficacité dans l'AJI a été rapportée par Lovell et al particulièrement dans les formes polyarticulaires (5,7,12).

Selon les recommandations de l'ACR de 2011, l'Adalimumab est suggéré après l'échec d'un premier médicament anti-TNF α , généralement de l'Éta nercept, ou comme premier traitement en cas de présence d'uvéite (12). L'évolution de l'AJI varie selon les études. La plupart des séries ont montré que 40 à 60 % des patients avaient une maladie inactive dans le suivi. Les études récentes ont montré que le pronostic s'est globalement amélioré ces dix dernières années. Les facteurs de mauvais pronostic sont la sévérité, l'extension de l'atteinte initiale, l'atteinte symétrique, l'atteinte précoce du poignet ou de la hanche, la présence de FR, l'activité persistante de la maladie et l'atteinte érosive précoce sur les radiographies. Une surveillance ophtalmologique avec examen par lampe à fente systématique est recommandée. L'AJI systémique a une évolution variable. Dans la moitié des cas, la maladie évolue par poussées suivies de périodes de rémission. Dans l'autre moitié, la maladie évolue de façon chronique. Souvent, les signes systémiques disparaissent mais le patient a une arthrite chronique destructrice. Cette forme est certainement la forme la plus sévère des AJI. Le syndrome d'activation macrophagique peut mettre en jeu le pronostic vital s'il n'est pas diagnostiqué et traité précocement. Les patients présentant la forme oligoarticulaire ont généralement le meilleur pronostic. Néanmoins, certains auteurs ont rapporté un taux de rémission après six à dix ans d'évolution de seulement 23 à 47 % des cas. L'atteinte érosive est plus fréquente dans les formes polyarticulaires. L'irido-

cyclite non traitée précocement peut laisser des séquelles (synéchies, glaucome, cataracte). La forme polyarticulaire avec FR évolue comme la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte vers une atteinte déformante et destructrice. Le pronostic de la forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde et l'ERA est variable. L'amylose viscérale secondaire est une complication très rare mais redoutable de formes ayant une activité inflammatoire prolongée elle complique 1 à 2 % des formes systémiques. La recherche d'une protéinurie régulière est nécessaire. Le retard de croissance est fréquemment observé au cours de l'AJI et peut constituer une séquelle grave. Il se constitue le plus souvent lors des premières années de la maladie et s'accroît au cours des poussées. La GH recombinante a révolutionné le traitement des enfants et des adolescents présentant ces troubles de croissance.

CONCLUSION

Une meilleure connaissance des différentes formes cliniques de l'AJI est le meilleur garant d'une prise en charge précoce et adaptée visant à améliorer le pronostic vital pour les formes systémiques et le pronostic fonctionnel pour les autres formes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: Review of the literature. *Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2014;81(2):123–30.
- [2] Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique : Définition et classification. *Arch Pediatr*. 2016;23(4):437–41.
- [3] Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190–7.
- [4] Lovell DJ, Brunner HI, Ringold S, Weiss PF, Martin N, Consolaro A, et al. The American English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int [Internet]*. 2018;38(1):35–42.
- [5] Jamar AR, Quartier P, Hofer M, Wouters C, Thanh T, Truong T, et al. The French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):195–201.
- [6] Job-Deslandre C. Arthrites juvéniles idiopathiques. EMC - Appar locomoteur. 2007;2(2):1–16.
- [7] Jamar AR, Orbán I, Constantin T, Dérfalvi B, Sevcic K, Garan D, et al. The Hungarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):243–50.
- [8] Jamar AR, Wulffraat N, Kamphuis S, Swart JF, Vastert S, Dijkhuizen P Van. The Dutch version of the Juvenile Arthritis Multidimensional. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):139–46.
- [9] Consolaro A, Bovis F, Pistorio A, Cimaz R, Benedetti F De, Miniaci A, et al. The Italian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int*. 2018;38(1):251–8.
- [10] Hofer M, Scheven A Von, Matthieu G, Pierre S, Carine Q, Vanoni F, et al. The Swiss French version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int*. 2018;38(1):379–86.
- [11] El Y, Dalia M, Mikkawy ME El, Youssef SS, El M, Nagwa G, et al. The Egyptian Arabic version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int*. 2018;38(1):155–61.
- [12] Assessment M, Jamar R, Pedrosa TA, Claudia F, Magalhães S, Knupp S, et al. The Brazilian Portuguese version of the Juvenile Arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):59–66.
- [13] Quartier P. Maladie de Still (forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique). *Arch Pediatr*. 2008;15(5):865–6.
- [14] Jamar AR, Harjacek M, Lamot L, Lamot M, Vidovic M, Paleka E, et al. The Croatian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):115–22.
- [15] Jamar AR, Nikishina I, Alexeeva E, Arsenyeva S, Salugina S, Kaleda M. The Russian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):339–46.
- [16] Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still ' s disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol*. 2015;1–6.
- [17] Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of " suspected " systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) Application of the Yamaguchi criteria for classification of " suspected " systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). 2012;
- [18] El Maghraoui A. Arthrite juvénile idiopathique. *Press Medicale*. 2014;43(1):27–33.
- [19] Belot A. Nouvelle classification des arthrites juvéniles idiopathiques : vers la fin de la tour de Babel ? *Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2018;85(1):4–6.
- [20] Prieur AM. Arthrite juvénile idiopathique: Classification et nosologie. *Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2003;70(6):482–7.
- [21] Job-deslandre C. Comment faire le diagnostic d ' arthrite juvénile Juvenile idiopathic arthritis : diagnostic procedure. 2013;1997(3):26–9.
- [22] Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, et al. Prévalence et distribution des arthrites juvéniles idiopathiques dans une région de l'Ouest de la France. *Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2010;77(1):55–8.

Aspergillose pulmonaire invasive et granulomatose septique chronique chez l'enfant

Invasive pulmonary aspergillosis and chronic granulomatous septic disease in children

Safi. F ^(1,2), Kamoun. D ^(1,2), Moalla. I ^(1,2), Abdelmoulah. S ^(1,2), Hsairi. M ^(1,2)
Gargouri. L ^(1,2), Mahfoudh. A ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Sfax, Faculté de médecine de Sfax, Sfax, Tunisie

⁽²⁾ Hopital Hédi Chaker, Service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatriques, Sfax, Tunisie

RÉSUMÉ

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une infection fongique opportuniste qui touche de façon prédictive les patients atteints de déficit immunitaire et en particulier la granulomatose septique chronique (GSC). Nous proposons dans ce travail d'étudier les particularités cliniques et paracliniques de l'API au cours de la GSC et d'étayer les modalités de la prise en charge. Six cas d'API ayant une GSC ont été inclus (5 garçons et une fille). Les circonstances de découverte étaient une pneumopathie traînante avec une fièvre prolongée dans tous les cas et une dyspnée dans deux cas. L'API était révélatrice de GSC dans 4 cas. Le voriconazole était le traitement de première intention dans 2 cas. L'évolution était fatale dans un cas.

Mots clés : Aspergillose invasive, Granulomatose septique chronique, Enfant, Radiologie, Traitement.

ABSTRACT

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an opportunistic fungal infection that predictively affects patients with immune deficiency and particularly those with chronic granulomatous septic disease (CGD). In this study, we propose to highlight the clinical, paraclinical features and elucidate management and outcomes of this disease. Six cases of API with GSC were included (5 boys and one girl). All patients had pneumonia with prolonged fever. Only two cases had dyspnea. The IPA was indicative of CGD in 4 cases. Voriconazole was the first-line treatment in 2 cases. The course was fatal in one case.

Key words : Invasive pulmonary aspergillosis, chronic granulomatous septic disease, children, radiology, treatment.

INTRODUCTION

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une infection fongique opportuniste.

Elle concerne essentiellement les sujets ayant un déficit immunitaire tel que la granulomatose septique chronique (GSC).

L'API au cours d'une GSC se présente le plus souvent comme une pneumopathie aigue infectieuse résistante à une antibiothérapie à large spectre.

Le diagnostic souvent difficile, repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques.

Malgré les nouvelles stratégies thérapeutiques, le pronostic de l'API reste redoutable.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive colligeant tous les cas d'API associés à la GSC dans les services de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax, sur une période de 14 ans allant du 1er Janvier 2006 au 31 Décembre 2020. Notre étude a inclus tous les enfants d'âge inférieur ou égal à 16 ans suivis aux services de pédiatries du CHU Hédi Chaker Sfax chez qui le diagnostic d'API associée à une GSC a été retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques.

Le diagnostic d'API a été retenu en tenant compte des critères de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Le diagnostic de GSC a été confirmé par le test de NBT.

Auteur correspondant :

Dr Kamoun Dhouha

Mail : dhouhakamoun@gmail.com

RÉSULTATS

Six cas d'API associés à une GSC ont été colligés. L'âge moyen était de 6 ans (18 mois - 11 ans). Une nette prédominance masculine a été constatée avec un sex-ratio à 5/1. La consanguinité était rapportée dans 5 cas. Deux patients étaient déjà suivis pour GSC. Tous les patients de notre série se sont présentés pour une symptomatologie respiratoire avec une fièvre prolongée résistante à une antibiothérapie à large spectre. (Voir tableau I).

Tableau 1 : Aspects épidémiologiques et circonstances de découverte de l'API :

Ob	Sexe	Age (ans)	Originaire	Consanguinité	Antécédents	Motif de consultation
1	M	1,5	Sfax	Non	- suivi pour granulomatose septique chronique	- dyspnée dans un contexte fébrile
2	M	4	Gafsa	Oui	- suivi pour une bronchopneumopathie récidivante, et un retard statur pondéral depuis l'âge de 2 ans - 4 décès dans la fratrie.	- toux sèche trainante dans un contexte fébrile
3	M	1,5	Kbeli	Oui	- pas d'antécédents	- pneumopathie trainante
4	M	6	Sidi Bouzid	Oui	- Abscès cutané / ADP rétro auriculaires / ADP digastrique et sous maxillaire. -3 décès dans la fratrie.	- fièvre prolongée, toux productive et AEG
5	F	10	Djerba	Oui	-suivi pour granulomatose septique chronique	- pneumopathie trainante
6	M	11	Gabès	Oui	- frère décédé dans un contexte de pneumopathie sévère - Abscès pulmonaire	- pneumopathie sévère trainante

AEG : altération de l'état général, ADP : adénopathie, API : aspergillose pulmonaire invasive, F : féminin Ob : observation, OMA : otite moyenne aigue M : masculin

Un résumé des six observations est présenté dans le tableau II.

Tableau 2 : Aspects cliniques, para cliniques et évolutifs de l'API chez les enfants atteints de GSC :

Ob	Examen clinique	Biologie	TDM Thoracique	Evolution	Recul
1	- fièvre à 39°. - tirage sus sternal. - râles bronchiques au niveau des 2 CP. - masse basi thoracique droite	- GB à 30200E/mm3 à prédominance PNN - CRP : 191,5mg/l - ponction pleurale présence d'aspergillus - sérologie aspergillaire : positive - antigénémie aspergillaire positive	- Foyer de pleuro-pneumopathie droit compliqué d'un abcès pariétal.	- abcès du cuir chevelu traité. - pneumonie à 3reprises. - fièvre typhoïde. - photosensibilité induite par le Voriconazole. - adénophlegmon cervical. - Récidive à l'âge de 4 ans et 2 mois avec infiltration vasculaire et syndrome cave supérieur	Décès
2	- fébrile. - eupnéique.	- GB à 17000E/mm3 - CRP : négative - sérologie aspergillaire : positive - Antigenémie aspergillaire : négative - LBA : négative	- syndrome interstitiel bilatéral diffus aux 2 CP.	- persistance d'une sérologie aspergillaire positive. - récidive après un an et 4 mois - photosensibilité (VFend)	7 ans
3	- fièvre à 39°C - diminution des MV à gauche	- anémie à 7,3g/dl - CRP : 107mg/l - sérologie aspergillaire : positive - Antigenémie aspergillaire : positive - LBA : négative	- Condensations parenchymateuses bilatérales avec épaississement pleural gauche	- une TBC traitée pendant 4 mois - 2 récidives de la maladie avec bonne évolution sous traitement - photosensibilité	10 ans
4	- fièvre à 39°C - diminution des MV - des râles crépitants du niveau apical gauche	- anémie à 7,5g/dl - GB à 24400E/mm3 - CRP : 82mg/l - sérologie aspergillaire : positive - LBA : négative	- Condensation du parenchyme du LSG, - des collections abcédées excavées	- persistance d'une sérologie aspergillaire positive. - LES	Perdue de vue depuis 2014

5	- AEG - fièvre à 39°C	- CRP : 171mg/L - sérologie aspergillaire : positive	- Aspect en halo	- Favorable - OMA traitée - Pneumonie à l'âge de 12 ans	6 ans
6	- AEG - polypnée, TSC - SaO2 84%	- CRP : 55mg/L - sérologie aspergillaire : positive	- pneumopathie infiltrante diffuse	- bonne évolution sous traitement médical	1 an

AEG : altération de l'état général, API : aspergillose pulmonaire invasive CP : champ pulmonaire, GSC : granulomatose septique chronique, LBA : lavage bronchoalvéolaire , LES : lupus érythémateux systémique, MV : murmure vésiculaire ,Ob : observation, OMA : otite moyenne aigüe ,TSC : tirage sous costal.

Sur le plan radiologique, la radiographie thoracique standard a montré des infiltrats pulmonaires non spécifiques dans 4 cas, une lésion excavée dans 1 cas et un épanchement pleural liquidien dans 2 cas. Le scanner thoracique a objectivé un signe de halo dans un cas et des lésions excavées dans un autre cas (Figure 1 et 2).



Figure 1 : Radiographie thoracique de face : Opacités alvéolo-interstitielles se projetant sur le champ pulmonaire droit avec comblement du cul de sac costo-diaphragmatique droit.



Figure 2 : TDM Thoracique: A : Foyer de condensation alvéolaire sous pleural du segment dorsal du lobe supérieur droit ; B : Lésion kystique juxta scissurale du segment dorsal du lobe supérieur droit ; C : Lésions nodulaires entourées par un halo en verre dépoli du lobe inférieur droit et de la lingua.

Sur le plan biologique, l'examen mycologique des crachats était négatif dans tous les cas.

Une fibroscopie bronchique avec LBA a été pratiquée pour 3 enfants et l'examen mycologique était négatif dans tous les cas. La sérologie aspergillaire était positive dans les 6 cas. Le dosage sérique des galactomannanes était positif dans 2 cas. Sur le plan thérapeutique le Voriconazole était le traitement de première intention dans 2 cas à la posologie de 9mg/kg/12 h à j1 puis 8 mg/kg /12 h.

Alors que dans 4 cas l'Amphotéricine B était prescrite de première intention (à la dose de 1 mg/kg/j) relayée par le Voriconazole par voie orale. La durée moyenne du traitement était de 7 semaines. L'évolution était favorable pour 5 patients alors qu'elle était fatale dans un cas. Il s'agissait d'une API compliquée d'un syndrome cave supérieur.

DISCUSSION

La GSC est un déficit immunitaire héréditaire de transmission récessive liée à X. Malgré la disponibilité d'une prophylaxie antifongique et d'un traitement antifongique ciblé, un risque accru d'infections fongiques invasives est rapporté avec une incidence de 20 à 40 % chez les patients atteints de GSC [1]. En effet, selon une étude épidémiologique multicentrique publiée en 2011 portant sur les infections aspergillaires chez les patients ayant une GSC en France, les champignons filamenteux étaient en cause de 61,3 % des mycoses diagnostiquées [2]. L'espèce la plus fréquemment isolée est l'*Aspergillus fumigatus* qui est incriminé dans 60 % des cas alors que l'incidence est plus faible pour les autres espèces (*A. nidulans*, *A. terreus*, *A. tanneri*) [1,3].

Selon une étude publiée en 2015, 42% des enfants atteints de GSC développent au moins une infection aspergillaire avant l'âge de 10 ans et 9,4% avant l'âge de 1 an [4]. Dans notre série, l'âge moyen des manifestations cliniques de l'API était de 6 ans avec un minimum de 18 mois et un maximum de 11 ans. La prédominance masculine est rapportée dans la quasi-totalité des séries. Dans notre étude, le sex-ratio était de 5/1.

Chez les patients ayant une GSC, le diagnostic précoce de l'API est particulièrement difficile en raison notamment d'une présentation clinique, radiologique et biologique atypique et parfois discrète. La fièvre est un signe évocateur surtout si elle persiste sous une antibiothérapie à large spectre et plus que de 48 heures. Cette fièvre elle est présente dans 61% des cas. Cependant son absence n'élimine pas l'infection. Une revue française de patients ayant la GSC atteints d'une infection fongique invasive a révélé que 37% ne rapportaient ni fièvre ni symptômes respiratoires au moment du diagnostic [5]. Dans une autre série, seuls 20 % des enfants avaient de la fièvre et 1/3 étaient complètement asymptomatiques [3].

La toux est un symptôme très fréquent, il s'agit habituellement d'une toux sèche devenant progressivement grasse. Le stade ultime de l'invasion vasculaire peut se manifester par des complications révélatrices à savoir, une dyspnée, des douleurs pleurales liées à un infarctus pulmonaire. Dans notre série, un enfant au cours du suivi s'est compliqué par un syndrome cave supérieur (observation n°1). Le tableau clinique évolue généralement vers un tableau d'altération de l'état général.

Concernant l'imagerie, les résultats de la radiographie thoracique standard dans l'API sont généra-

lement peu spécifiques et n'ont aucun caractère discriminant. L'utilisation systématique de la TDM thoracique au début de l'API conduit à un diagnostic plus précoce.

Concernant étude mycologique, la recherche d'*Aspergillus* dans le LBA reste toujours négative, même en cas d'atteinte pulmonaire étendue. Cette recherche était négative dans les observations n°2,3 et 4. La sensibilité des tests microbiologiques utilisés pour le diagnostic d'une infection fongique invasive n'est pas bien définie dans le cas des patients atteints de GSC. En effet, un diagnostic formel repose sur la biopsie pour l'étude histologie et la culture. Le principal marqueur utilisé pour permettre un diagnostic précoce d'API, étant la mesure du galactomannane sérique, est très peu sensible chez ces patients. La raison en est probablement que l'aspergillose invasive chez les patients ayant une GSC n'est habituellement associée à une angioinvasion mais plutôt à des granulomes bien circonscrits [6]. Quant aux nouvelles modalités diagnostiques comme la mesure du taux sérique de 1→3β-D-glucane qui est un composant de la paroi de la majorité des champignons pathogènes ou l'analyse par polymérisation en chaîne (PCR) d'*Aspergillus* (dans le sérum ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire), elles n'ont pas été évaluées spécifiquement dans cette population.

Pour la prise en charge, le traitement de première intention de l'API est le voriconazole (VFEND®) selon les recommandations de la société américaine de lutte contre les maladies infectieuses (IDSA) de 2016 et de la sixième Conférence européenne sur les infections et la leucémie (ECIL) avec un niveau de recommandation fort [6]. Il est utilisé à la dose de 8 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse. En deuxième ligne, l'acétate de caspofungine (Candidas®) est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques ayant comme cible la paroi fongique des *Candida* et des *Aspergillus*. Cette molécule intraveineuse est fongistatique vis-à-vis d'*A. fumigatus* et est indiquée dans le traitement de seconde intention des aspergilloses invasives réfractaires.

Pour l'amphotéricine B, il est de moins en moins prescrit [7]. En effet, l'efficacité est variable suivant la nature de l'agent fongique. Ces effets secondaires sont multiples. Des réactions d'intolérance immédiates (fièvre, frissons, céphalées, nausées...). Les effets indésirables les plus préoccupants sont l'insuffisance rénale (dose dépendante et cumulative) et les troubles métaboliques à type d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie et d'acidose métabolique.

L'association de deux traitements avec activité antifongique différente, tels que le voriconazole et la caspofungine, d'après les dernières recommandations IDSA, peut être envisagée en cas de forme sévère d'API, notamment chez les patients présentant une hémopathie maligne et/ou une neutropénie profonde et persistante. La durée du traitement antifongique en cas d'API au cours de GSC n'est pas

bien définie. Elle est en fonction du terrain et de l'évolution clinique et biologique de l'infection.

Les experts proposent un traitement prolongé (6-12 semaines) et en tout cas jusqu'à la sortie de l'immunosuppression [8].

Le traitement curatif de la GSC repose sur la greffe de moelle. L'allogreffe de moelle osseuse est le seul traitement potentiellement curatif de la GSC. Ce traitement permet en effet, même chez des patients lourdement infectés au moment de la greffe de guérir à la fois l'infection et la maladie sous-jacente avec un taux de survie globale dans les séries de 86,6 %. Les résultats sont d'autant plus meilleurs que la greffe est précoce. Une survie globale de 23 patients sur 27 est rapportée dans l'étude de Seger et al. [8].

Dans la GSC le médicament de choix en prophylaxie primaire est le Posaconazole [9]. Vu l'absence de diagnostics précoces fondés, le mauvais pronostic et la fréquence des aspergilloses invasives justifient la chimioprophylaxie primaire

dans cette population à haut risque. Malgré les nouvelles stratégies thérapeutiques, le pronostic de l'API reste redoutable, les patients subissent au moins une infection sévère tous les 3 à 4 ans, qu'elle soit bactérienne ou fongique.

L'API chez les patients avec GSC a longtemps eu un pronostic défavorable, la mortalité y étant supérieure à 50 %. Cependant, celle-ci a été considérablement réduite depuis une vingtaine d'années grâce à une prise en charge plus précoce et plus agressive et l'instauration de prophylaxie antifongique [10]. Dans une étude américaine publiée en 2015 [1], la mortalité globale de l'API au cours de la GSC s'est abaissée à 17%. Dans notre série un des six patients a eu une évolution fatale

CONCLUSION

A l'heure actuelle, les aspergilloses restent une pathologie redoutable à raison de la population à risque qui ne cesse de grandir, du retard du diagnostic qui engage le pronostic et de l'inefficacité thérapeutique.

REFERENCES

- [1] Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2015;60:1176-83.
- [2] J B, G O, L LM, N M, Me B, R M, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:57-62.
- [3] Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:345-54.
- [4] Han SB, Kim S koo, Bae EY, Lee JW, Yoon J-S, Chung N-G, et al. Clinical Features and Prognosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Korean Children with Hematologic/Oncologic Diseases. *J Korean Med Sci* 2015;30:1121-8.
- [5] Salvator H, Mahlaoui N, Catherinot E, Rivaud E, Pilmis B, Borie R, et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *European Respiratory Journal* 2015;45:1613-23.
- [6] Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther* 2017;34:2543-57.
- [7] Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-47.
- [8] Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002;100:4344-50.
- [9] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-60.
- [10] Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis T-A, Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2018;10:e2018048.

Toux chronique chez l'enfant : Diagnostic et prise en charge par le pédiatre en ville

Chronic cough in children: diagnoses and treatment by the pediatrician in town

Brahim Gardabbou. K ⁽¹⁾, **Bouguila. J** ^(2,6), **Wali Askri. M** ⁽¹⁾, **Belaiech. N** ⁽¹⁾, **Ghrairi.L** ⁽¹⁾
Zardoub. R ⁽¹⁾, **Yaakoub. L** ⁽¹⁾, **Laabidi. F** ⁽³⁾, **Bousnina. M** ⁽³⁾, **Bedoui. A** ⁽³⁾, **Abadi.S** ⁽³⁾
Guesmi. O ⁽³⁾, **Jerad. T** ⁽³⁾, **Khaskhoussi. H** ⁽³⁾, **Ziadi. R** ⁽⁴⁾, **Troudi. M** ⁽⁵⁾, **Mrad.S** ⁽¹⁾
Dhiab. W ⁽³⁾, **Trabelsi. M** ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Cabinet de pédiatrie privé Tunis

⁽²⁾ Service de Pédiatrie CHU Farhat Hached Sousse

⁽³⁾ Cabinet de pédiatre privé Sousse

⁽⁴⁾ Cabinet de pédiatre privé Monastir

⁽⁵⁾ Cabinet de pédiatre privé Kairouan

⁽⁶⁾ Faculté de Médecine Ibn El Jazzar Sousse

RÉSUMÉ

La toux est un des principaux motifs de consultation les plus fréquents en pédiatrie. Les étiologies de toux chronique sont variables selon les différentes séries. Elles sont souvent variables selon les pays, mais aussi en rapport avec les différences des pratiques des pédiatres de soin primaire.

Objectifs : Nous nous proposons d'étudier l'expression de la toux chronique chez l'enfant dans notre pratique quotidienne, ainsi que la prévalence des différentes étiologies et faire un état des lieux des modalités de prise en charge des pédiatres de première ligne d'un enfant qui consulte pour toux chronique.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective, descriptive et analytique qui a concerné les enfants suivis par les pédiatres dans le secteur privé. Nous avons mené le présent travail par le recueil des données des enfants ayant consulté pour toux chronique de plus de 4 semaines. La période de l'étude s'est étalée sur 5 ans (2015-2020). Les pédiatres qui ont participé à l'étude étaient au nombre de 18, exerçants dans 4 régions du pays (Tunis (n=8), Sousse (n=8), Monastir (n=1) et Kairouan (n=1)).

Résultats : Nous avons étudié 70 patients, d'âge moyen de 2,5 ans. Nous avons constaté que la toux chronique touche dans la majorité des cas les nourrissons et le jeune enfant.

Les patients ont été explorés dans la majorité des cas par plusieurs examens complémentaires. Les moyens d'exploration les plus demandés étaient la radiographie de thorax et la NFS. Les étiologies les plus fréquentes étaient l'asthme, le RGO et la rhinite allergique. Concernant l'approche diagnostique d'asthme, nous avons constaté une variabilité importante des arguments pris en compte par les pédiatres.

Conclusion : Nous proposons à la fin de cette étude et après une revue de la littérature un algorithme pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'enfant qui consulte pour une toux chronique chez le pédiatre en ville. Ceci permettra une meilleure gestion pour le clinicien, et aiderait à mieux comprendre les étiologies dans notre contexte.

Mots clés : Toux chronique – enfant – asthme – pédiatre privé

ABSTRACT

Cough is one of the main reasons for consultation in pediatrics. The etiologies of chronic cough are variable according to the different series. They are often variable depending on the country, but also in relation to the differences in the practices of primary care pediatricians.

Auteur correspondant :

Dr Karima Brahim Gardabbou

Mail : kaariitn@yahoo.com

Aim : we propose to study the expression of chronic cough in children in our daily practice, as well as the prevalence of the different etiologies and to make an inventory of the modalities of care for first-line pediatricians of a child who consults for chronic cough.

Patients and methods: It was a retrospective, descriptive and analytical study which concerned children followed by pediatricians in the private sector. We conducted this work by collecting data from children who consulted for chronic cough for more than 4 weeks. The study period spanned 5 years (2015-2020). The pediatricians who participated in the study were 18, practicing in 4 regions of the country (Tunis (n = 8), Sousse (n = 8), Monastir (n = 1) and Kairouan (n = 1)).

Results : We studied 70 patients, with an average age of 2.5 years. We have found that in most cases chronic cough affects infants and young children. The patients were explored in the majority of cases by several additional examinations. The most requested means of exploration were the chest X-ray and the NFS. The most common etiologies were asthma, GERD and allergic rhinitis. Regarding the diagnostic approach to asthma, we noted a significant variability in the arguments taken into account by pediatricians.

Conclusion : We propose at the end of this study and after a review of the literature recommendations for the diagnostic and therapeutic management of the child who consults for a chronic cough in the pediatrician in primary care. This will allow better management for the clinician, and would help to better understand the etiologies in our context.

Key words : Chronic cough-children-asthma-pediatrician-private sector

INTRODUCTION

L'approche clinique d'une toux chronique constitue un défi pour les pédiatres de soins primaires sur le plan étiologique et thérapeutique [1].

Ainsi plusieurs directives et algorithmes ont été utilisés par les sociétés savantes dans plusieurs pays, pour faciliter la gestion diagnostique et thérapeutique de la toux chronique chez l'enfant [2- 4]. Dans notre pays, nous n'avons pas trouvé d'études sur la toux chronique de l'enfant.

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier le profil épidémiologique et clinique de la toux chronique chez l'enfant pris en charge par les pédiatres ayant un mode d'exercice libéral.

MATERIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective, descriptive et analytique qui a concerné les enfants suivis par les pédiatres dans le secteur privé. Nous avons mené le présent travail par le recueil des données des enfants ayant consulté pour toux chronique.

La période de l'étude s'est étalée sur 5 années (2015-2020). Les pédiatres qui ont participé à l'étude étaient au nombre de 18, exerçants dans 4 régions du pays (Tunis (n=8), Sousse (n=8), Monastir (n=1) et Kairouan (n=1)).

Nous avons inclus les enfants ayant consulté le pédiatre de première ligne en ville pour toux qui remonte à 4 semaines ou plus, n'ayant pas un diagnostic étiologique avant la première consultation pour toux chronique. Nous n'avons pas inclus les enfants qui ont consulté pour toux chronique en rapport avec une cause déjà identifiée.

Le recueil des données était effectué via une fiche d'étude standardisée rempli depuis les fiches des patients. Les paramètres étudiés étaient épidémiologiques (âge, sexe, les facteurs environnementaux.), cliniques (antécédents personnels et familiaux d'atopie, caractéristiques de la toux chronique et les données de l'examen physique), thérapeutiques et évolutifs. Cette fiche a été distribuée au mois de novembre 2019, puis a été récupérée au mois de février 2020.

Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel de statistique «SPSS version 19» avec utilisation des tests de χ^2 , et la méthode d'ANOVA. Pour l'étude descriptive nous avons calculé des fréquences absolues et des fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts-types et déterminé les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives. Pour l'étude analytique les comparaisons de 2 variables quantitatives sur séries indépendantes ont été effectuées par le test non paramétrique de Mann et Whitney. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de significativité au test du chi-deux et de non-validité de ce test et de comparaison de 2 pourcentages, par le test exact bilatéral de Fisher. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

La corrélation entre les différents paramètres a été établie à l'aide des méthodes Pearson pour les variables quantitatives et Spearman pour les variables qualitatives.

RESULTATS

Soixante dix patients ont été inclus dans cette étude. Trente sept filles et trente trois garçons ont été colligés; soit un sex ratio de 1, l'âge moyen était de 2,5 ans (2mois - 9 ans). 66% des cas étaient âgés de moins de 3ans. Les antécédents d'atopie familiale ont été retrouvés chez 38 cas (54%). Cinquante six enfants ont été allaités au sein soit 85% des cas, la durée moyenne de l'allaitement était de 6,9 mois. Le calendrier vaccinal était à jour pour 68 cas (97%).

Soixante cinq enfants vivaient en ville (milieu urbain), Vingt-huit enfants vivaient dans un foyer humide (40%), et trente deux cas étaient exposés à un tabagisme passif (46%). La présence d'animaux a été observée dans l'habitat de 9 cas parmi 69

(13%). Le chat était l'animal le plus souvent retrouvé (N= 9 enfants). Quarante huit cas (70%) étaient gardés en collectivité. L'âge moyen de leur insertion était de 26,6 mois (2 mois-72 mois), pour onze cas l'âge d'insertion inférieur à 12 mois.

Tous les cas étaient eutrophiques à l'examen physique. Cinq cas avaient un ralentissement de la croissance staturo-pondérale. La durée de la toux au moment de la consultation variait de 4 semaines à 148 semaines, avec une moyenne de 23,4 semaines (figure n°1).

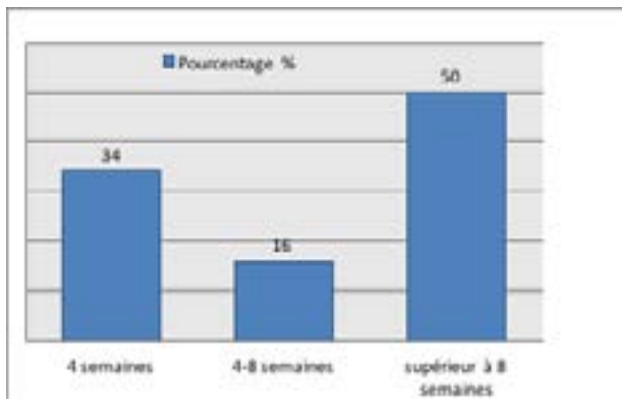


Figure 1 : Répartition de la population selon la durée de la toux (semaines)

Les autres caractéristiques de la toux sont notées sur la figure n°2.

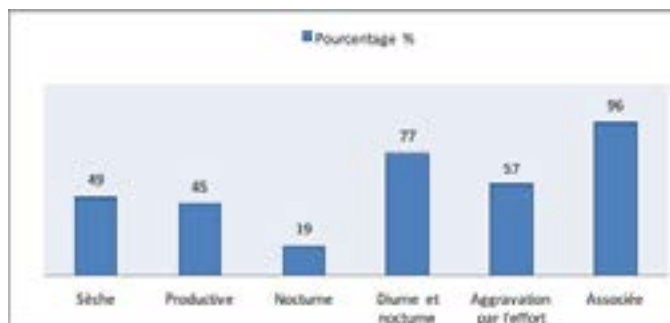


Figure 2 : Caractéristiques sémiologiques de la toux

La toux était associée à d'autres symptômes dans soixante sept cas (Tableau n°1).

Tableau 1 : Les signes cliniques associés à la toux chronique

		Effectif (n)	Pourcentage (%)
ORL	Rhinite	45	64
	Prurit nasal	19	27
	Jetage postérieur	21	30
	Hypertrophie des amygdales	16	23
	Hypertrophie des VA	12	17
Prurit oculaire		13	19
Céphalées		2	3
Pulmonaire	Sibilants	36	51
	Râles bronchique	12	17
Digestifs	Vomissements	16	23
	Diarrhée	2	3
	Fausse route	5	7
	Hépatomégalie	1	1
	Cutanées	Dermatite atopique eczéma	14
Souffle cardiaque		3	4

Les symptômes les plus retrouvés étaient la rhinite (64%) et les sibilants à l'auscultation pulmonaire (51%).

Les patients ont été explorés dans la majorité des cas par plusieurs examens complémentaires lors de la première consultation (Tableau n°II).

Tableau 2 : Les examens complémentaires demandés

Examens	Indication	Résultats
Radiographie de thorax	Systématique	- Normale dans 34% - Atelectasie (1) - foyer pulmonaire (3) - Distension (19) - syndrome bronchique (12)
NFS	- Systématique	Anémie (15 cas)
Dosage pondéral des immunoglobulines	- DDB (1) - Enfant avec toux inexpliquée (1) - Ralentissement croissance (2) - Nourrisson sans signes d'appel (7)	Normal
Dosage des IgE Totaux et IgE spécifiques (IgE)	A la recherche d'une cause allergique	Elevés pour 37% des asthmatiques
Tests cutanés allergologiques	Suspicion d'asthme et ou de rhinite allergique	sensibilisation aux pneumallergènes pour 16 patients (63% aux acariens).
EFR	Devant une suspicion d'asthme.	Un syndrome obstructif (4)
TDM Thoracique	Devant des pneumopathies à répétition avec des anomalies sur la radiographie de thorax	- une obstruction bronchique (2) - une DBB (2)
Bronchoscopie	Devant des anomalies sur la TDM.	- corps étranger de la bronche souche gauche (2) - des sécrétions muco-purulentes des 2 arbres bronchiques (1)
TOGD	- des signes digestifs (3 nourrissons) - de façon systématique (2 enfants d'âge scolaire)	RGO chez les nourrissons
Echographie cardiaque	- Devant un souffle cardiaque chez 2 patients - sans signes d'appel cardiaque chez 6 enfants.	Normale (6 enfants)

Le diagnostic étiologique de la toux chronique était établi dans 66 cas (94%). Dans 88% des cas une seule étiologie était identifiée par patient, mais plusieurs causes étaient intriquées chez 8 patients (figure n°3).

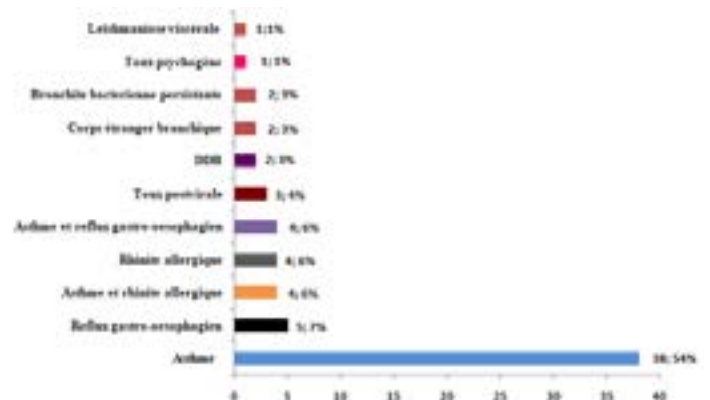


Figure 3 : Les étiologies de la toux chronique

L'asthme était l'étiologie la plus fréquente durant les 3 premières années soit pour 46cas (70%) (Tableau n°III).

Tableau 3 : Répartition des étiologies en fonction de l'âge

Les étiologies	Nombre des Patients n (%)			
	Total (n=66)	0-3ans (n=46)	3-5ans (n= 17)	≥ 6ans (n=7)
Asthme	27 (41)	20 (43)	6 (35)	1 (14)
Asthme allergique	11 (17)	8 (17)	2 (12)	1 (14)
Rhinite allergique	4 (6)	0	3 (18)	1 (14)
Corps étranger	2 (3)	0	1 (6)	1 (14)
RGO	5 (7)	4 (9)	1 (6)	0
Toux post-virale	3 (4)	2 (4)	1 (6)	0
DDB	2 (3)	0	2 (12)	0
BBP	2 (3)	0	1 (6)	1 (14)
Toux psychogène	1	0	0	1 (14)
Asthme et RGO	4 (6)	4 (9)	0	0
Asthme et rhinite	4 (6)	0	3 (18)	1 (14)
Leishmaniose viscérale	1	1 (2)	0	0

L'asthme était d'origine allergique pour quatorze cas. La moyenne d'âge des patients asthmatiques était de 26 mois (2mois - 8ans 3mois), cinquante-deux pourcent parmi eux étaient de sexe féminin. Dans 82% des cas l'asthme était isolé. Dans 4 cas, l'asthme était associé à un RGO et à une rhinite allergique.

Cinq cas (4 filles /1garçon) avaient un RGO isolé dont l'âge moyen était de 11 mois (2 mois - 35 mois). Dans trois cas, le RGO était associé à un asthme. La toux était sèche pour quatre cas, nocturne avec aggravation par l'effort chez trois cas.

Huit cas (5 filles /3garçon) avaient une rhinite allergique, leur âge moyen était de 45mois. La rhinite allergique a été isolée chez 4 cas, et associée à un asthme dans quatre cas.

Le diagnostic d'inhalation de corps étranger a été établi chez deux cas, une fille âgée de 2ans et un garçon de 6 ans. Le premier cas avait une toux chronique productive diurne et nocturne avec des sibilants, la radiographie thoracique était normale, l'enfant a été traité comme asthme du nourrisson pendant 12 mois. Bien que à l'interrogatoire on n'a pas un syndrome de pénétration, le diagnostic a été évoqué devant la mauvaise réponse aux traitements et un épisode de dyspnée aiguë. Le deuxième cas avait une toux de quatre semaines productive diurne et nocturne avec une anorexie. La radiographie a montré la présence d'un foyer pulmonaire gauche qui persistait sur la radiographie de contrôle malgré un traitement par antibiotique. Deux cas, une fille âgée de 4 et un garçon de 5ans et demi, ont été diagnostiqués comme DDB. Les deux patients avaient une histoire de broncho-pneumopathies à répétitions. La toux chronique était sèche et nocturne associée à des sibilants pour un cas, productive et diurne et nocturne associée à des râles bronchiques à l'auscultation pour le deuxième. Le diagnostic de Bronchite bactérienne persistante a été considéré pour deux cas, une fille âgée de 2ans et un garçon de 6ans. La toux était productive diurne et nocturne pour les deux cas, de durée respectivement 4 et 16 semaines. La toux a été associée à des râles bronchiques à l'auscultation pulmonaire. Le diagnostic a été retenu devant la réponse favorable à un traitement antibiotique de deux semaines. Trois cas ont été diagnostiqués comme toux post infectieuse, soit deux garçons et une fille, leurs

âges étaient respectivement 5, 18 et 40 mois. La durée de la toux a été de 4 et 8 semaines, la toux a été productive chez deux patients ; diurne et nocturne pour tous les patients.

Le diagnostic de toux psychogène a été établi pour une fille de 9 ans sans ATCD personnels particuliers, qui consulte pour toux sèche diurne et nocturne isolée évoluant depuis 8 semaines. Un bilan exhaustif a été demandé soit une radiographie et une TDM thoracique, un TOGD, une spirométrie avec test de réversibilité, une échographie cardiaque, des tests cutanés, un dosage des IGE spécifique et un dosage pondéral des immunoglobulines. Tous les examens demandés n'ont pas montré d'anomalies. Un traitement par corticoïdes inhalés a été essayé chez la patiente mais sans résultats.

Un garçon de 15 mois, a consulté pour une toux productive diurne et nocturne évoluant depuis 4 semaines, à l'examen présence d'une hépatomégalie, le bilan avait conclu à une Leishmaniose viscérale. Une Radiographie thoracique a montré un foyer pulmonaire. Une ponction de moelle a été réalisée objectivant la présence de corps de Leishmanie. Le patient a été traité par Glucantime et transfusion d'immunoglobuline. Les corticoïdes inhalés ont été les plus prescrits soit pour 54 patients (77%), dans la majorité des cas pour les patients asthmatiques et/ ou une rhinite allergique (92%). Dans notre série le traitement par corticoïdes inhalés était associé à un traitement par antileucotriènes pour 11 cas asthmatiques, quatorze enfants ayant un diagnostic d'asthme ou de rhinite allergique étaient traités par des antihistaminiques oraux (30%), pour des manifestations allergiques associées (rhinite, prurit oculaire et l'eczéma). Une désensibilisation aux acariens était réalisée dans 7/14 cas ayant un asthme allergique. Les antibiotiques ont été prescrits pour six cas. Les molécules utilisées étaient l'amoxicilline-acide clavulanique, et des macrolides. Les antibiotiques étaient prescrits pour les diagnostics de DDB, BBP, et pour les deux patients ayant un corps étranger. Un traitement anti reflux par IPP a été indiqué pour neuf cas, soit pour cinq cas de RGO isolé, trois cas de RGO associé à un asthme et un cas asthmatique sans RGO. Parmi les neuf cas huit patients avaient des signes digestifs. L'évolution a été favorable pour 65 cas avec disparition de la toux (94%). La toux a persisté chez deux cas d'asthme mal contrôlé, un cas de RGO, et un cas avec toux psychogène. Un patient a été perdu de vue. La toux chronique était responsable d'un retentissement sur l'activité physique des enfants dans 34% des cas, sur la scolarité avec absentéisme pour 37% des cas, et sur le sommeil chez 32 cas soit 46% des cas. La toux a généré une anxiété chez onze familles. L'âge de début de la toux a été plus précoce pour le RGO, l'âge de début était inférieur à un 12 mois pour 80% des patients avec RGO, et pour 34% des enfants asthmatiques.

Nous n'avons pas trouvé de liaison significative entre le diagnostic étiologique et la durée de la toux (Tableau n°IV).

Tableau 4: Evaluation de la durée de la toux pour les étiologies les plus fréquentes

	Moyenne (semaines)	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum	P*
Asthme	25,83	33,057	12	4	144	0,36
Asthme allergique	18,67	14,506	24	4	48	0,82
Rhinite allergique	40	69,359	6	4	144	0,65
RGO	18,44	16,905	12	4	48	0,84

*Test de Mann-withney

Nous n'avons pas trouvé de liaison significative entre la durée de la toux ≥ 8 semaines et les facteurs d'environnement.

Une liaison significative a été mise en évidence entre les antécédents personnels d'atopie et le diagnostic d'asthme, de même pour la présence d'une conjonctivite allergique, et d'antécédents de bronchiolite à répétition. Ceci a été observé aussi pour la présence de sibilants et l'exposition au tabagisme passif (Tableau n°V).

Tableau 5: Les arguments cliniques et anamnestiques considérés pour le diagnostic d'asthme.

		Asthme n =46 (100%)	Pas d'asthme n =20 (100%)	P*
AGE	3-24	27 (58)	8 (40)	0,18
	24-5	16(35)	8 (40)	
	5-8	3 (7)	4 (20)	
SEXE	M	22 (48)	8 (40)	0,557
	F	24 (52)	12 (60)	
ANTÉCÉDENTS D'ATOPIE		11(24)	(0)	0,024*
ANTÉCÉDENTS DE BRONCHIOLITE		20(43)	2(10)	0,008*
ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX ASTHME/ATOPIE		28(61)	7(35)	0,053
TABAGISME		26(56)	6(30)	0,048*
AGE D'INSERTION EN COLLECTIVITE	Moyenne (Mois)	24	33	0,042*
SECHE/PRODUCTIVE	Sèche Productive	25(54) 19 (41)	9(47) 9 (47)	0,876
DIURNE/NOCTURNE	Diurne Nocturne	1(2) 9 (20)	2(10) 4 (21)	0,33
AGRAVEE PAR L'EFFORT		24(52) 22(48)	12(63) 7(37)	0,41
SIBILANTS		29(63)	5(25)	0,004*
PRURIT Oculaire		12(26)	0(0)	0,012*
DERMATITE ATOPIQUE/ECZEMA		11(24)	1(5)	0,067
PRICK TET POSITIF		14	5	0,033*

DISCUSSION

Dans la littérature, il n'existe pas de consensus pédiatrique sur la définition et la prise en charge d'une toux chronique. La durée de 4 semaines est la plus adoptée par plusieurs groupes d'experts tel qu'exprimé dans les directives de l'American College of Chest Physicians (ACCP), de la Thoracic Society d'Australie et New Zealand (TSANZ), et de la HAS [1,2,3,4]. Le seuil de 4 semaines a été choisi pour permettre un diagnostic précoce d'une maladie grave telle qu'un corps étranger oublié ou des DDB, et prévenir une future morbidité respiratoire.

La toux chronique est un motif de consultation fréquent en pédiatrie. Cependant, il existe peu de données sur la prévalence de la toux chronique chez les enfants. Les prévalences rapportées dans la littérature étaient respectivement, de 1,06% dans une

cohorte indienne, de 20% selon une étude australienne, et de 3,2% dans l'étude d'observation SI-DRIA-2 en Italie [5, 6, 7].

L'âge moyen de nos patients était de 2,5 ans avec des extrêmes de 2 et 108 mois. La majorité des enfants, soit 66% des cas avaient un âge entre inférieur à 3ans. Nos résultats rejoignent ceux de XU Mao-Zhu et al [9], dans une des plus récentes études sur la toux chronique portant sur 202 enfants. Toutefois certains auteurs ont rapporté un âge moyen plus élevé, ainsi Gedik et Karabel ont rapporté des âges moyens respectivement de 5,4 ans et 6,5ans [10,11]. Le diagnostic étiologique de la toux chronique s'appuie avant tout sur une anamnèse détaillée et un examen physique complet à la recherche de signe d'orientation spécifique vers un diagnostic [12,13,14]. Dans notre série les antécédents familiaux d'atopie ont été rapportés pour 54% des patients. Cette prévalence d'atopie est plus élevée que celle retrouvée dans les autres études (Tableau n° VI) [10, 11, 14-17].

Tableau 6: Les antécédents et les caractéristiques de la toux selon la littérature

	Atopie familiale et/ou personnelle (%)	Tabagisme parental (%)	Toux sèche N (%)	Toux productive N (%)	Durée moyenne Semaines
Notre étude	54	46	34 (49)	31 (44,9)	23,4
Gedik et ses coll [10]	27,7	28,2	85 (11,4)	319 (56,7)	11,04
BelginUstaGuc [14]	35,8	39	89 (57)	42 (26,9)	15,96
XingmeiYu, et ses coll [15]	40	44,9	96 (80,7)	23 (19,3)	8,4
Karabel et ses coll [11]	27,7	47,7	-	-	-
Asilsoy et ses coll [16]	29,4	56,4	56 (51,8)	52 (48,2)	16,64

Des revues systématiques et des méta-analyses d'étude clinique et épidémiologiques montrent une étroite corrélation entre l'exposition au tabagisme parental, la durée de la toux, les sifflements durant les premières années de vie et l'asthme [14, 15,18, 19]. Dans notre série nous avons trouvé une relation significative uniquement entre l'exposition au tabagisme passif et l'asthme, soit un $p=0,048$. L'absence de liaison significative entre tabagisme parental et sifflement dans notre étude pourrait être expliquée par l'effet dose ; en effet plusieurs études ont trouvé des associations dose-réponse entre le tabagisme parental et les maladies respiratoires dans la petite enfance [19]. Une étude a révélé qu'il existe un lien causal important entre la toux chronique, l'exposition aux moisissures domestiques et la présence de chiens au cours de la première année de vie [19]. Nous avons trouvé que 13% des patients étaient en contact avec les animaux, et que les moisissures étaient présentes à l'habitat dans 40% des cas. Le milieu de vie urbain ou rural semble selon la littérature influencer la prévalence de la toux chronique. Ceci pourrait en grande partie être lié à l'exposition à la pollution en milieu urbain [20]. Dans notre étude, bien que les patients fussent recrutés à partir de quatre régions, la majorité des enfants vivaient dans un milieu urbain soit 93% des cas.

Le mode de garde en collectivité, pourrait être un facteur favorisant de toux chronique, vu le risque d'infection à répétition [19]. Dans notre étude nous avons constaté que la majorité des patients étaient en collectivité (70%), l'âge moyen d'insertion en collectivité était jeune de 26 semaines, et dans 30% des cas les enfants étaient d'âge inférieur à 12 mois. Ceci pourrait être expliqué par la fréquence élevée des mères qui travaillent (65% des cas).

Dans la pratique des pédiatres de notre étude, plusieurs examens complémentaires étaient demandés dès la première consultation, alors qu'il semble aussi important dans la démarche diagnostique d'identifier les données qui orientent d'emblée vers une pathologie sous-jacente et de permettre ainsi de prioriser certains examens complémentaires [12, 15, 21]. Après l'anamnèse, la deuxième étape importante de la démarche diagnostique est l'examen physique. Des symptômes et des signes cliniques ont été également étudiés, leurs sensibilités, leurs spécificités et leurs valeurs prédictives ont été validés et recommandés pour orienter vers une piste diagnostique [12, 16, 21]. Les caractéristiques de la toux sont très importantes à préciser (Tableau n°VI). Dans notre série, la durée moyenne de la toux était de 23,4 semaines, elle semble être plus longue que dans les autres études [10, 13,14]. Le caractère gras de la toux s'est montré le facteur le plus prédictif d'une toux spécifique [13,21]. La durée de la toux grasse (particulièrement lorsqu'elle dure plus de 3 mois) est corrélée à un score radiologique d'atteinte bronchique plus sévère [21]. Nous rejoignons les données des autres séries de patients étudiés [9, 10, 12, 16, 17].

La plupart des directives publiées recommande la demande d'une radiographie de thorax devant un enfant qui tousse depuis plus que 4 semaines [2, 3, 4,12]. La demande des autres explorations devrait être orientée par les données de l'anamnèse et l'examen physique. Dans notre étude, la demande de radiographie de thorax était presque de façon systématique devant un enfant toussueur chronique (97%), suivie par l'hémogramme. Le recours au dosage pondéral des immunoglobulines et les IgE totaux était fréquent mais pas systématique. L'enquête allergologique a été demandée devant la suspicion d'asthme ou de rhinite allergique. Plusieurs auteurs ont conclu que les IgE totales, distinguent clairement les enfants souffrant d'asthme allergique des enfants souffrant de toux chronique non spécifique [22]. Une Spirométrie est recommandée devant une toux non spécifique de l'enfant âgé de plus que 6ans. Pour les autres examens comme la pH-métrie de 24h, l'échographie cardiaque et le dosage pondéral de immunoglobulines sont inutiles [3, 4, 12].

L'examen de choix pour faire le diagnostic de RGO et établir son lien de causalité avec la toux chronique reste la pH-métrie de 24h [23], alors que dans notre série parmi les cas ayant un RGO, deux cas ont été explorés par TOGD, et un cas par échographie abdominale.

Les étiologies retenues dans notre série sont assez proche des autres séries, toutefois leurs prévalence sont différentes [9, 10, 13, 16, 20]. Les études susmentionnées présentent des différences notables dans les fréquences des différents diagnostics étiologiques. Les études turques montrent une forte proportion d'asthme par rapport aux études américaines et australiennes (Tableau n°VII) [11, 12, 16].

Tableau 7: Etiologies de la toux chronique de l'enfant selon la littérature

	Moyenne d'âge (ans)	Asthme (%)	ORL (%)	RGO (%)	BBP (%)	Toux post infectieuse (%)	DDB (%)	Corps étranger (%)	Toux Psychogène (%)
Notre étude	2,4	58	6	8	2	3	2	2	1
Marchant Australie 2006 [21]	2,6	4	3	3	40	-	6	-	1
Khoshoo USA 2009 [25]	7,8	13	23	28	-	-	-	-	10
Chang Australie 2012 [13]	4	15,8	1,4	2,3	41	-	9	-	4,3
Asisloy Turkie 2008 [16]	8,4	25	20,3	4,6	23,4	0,9	2,7	-	4
XU Mao-Zhu Hong kong 2019 [9]	3,1	35	21	0,5	-	41	-	1,5	1
Gedik Turkie 2017 [10]	5,4	43,9	9,1	2,7	11,9	-	5	0,5	5,5

Cette différence entre la prévalence des étiologies de la toux chronique chez l'enfant pourrait être liée aux différences entre les caractéristiques des populations étudiées et aux critères diagnostiques choisis, y compris des différences dans la définition de la durée de la toux chronique (4 versus 8 semaines), les groupes d'âge et le nombre de sujets. Des facteurs liés à la prévention des maladies infectieuses, les critères de définition des maladies et le système de santé du pays, influencent également la répartition des étiologies [20, 24].

Deux études [13,10] qui ont étudié la variabilité des étiologies selon l'âge suggèrent que les diagnostics communs sont différents entre les jeunes enfants et ceux plus âgés. Dans les populations jeunes étudiées, le diagnostic avec la fréquence la plus élevée était une bronchite bactérienne prolongée [20]. Les causes rapportées dans les populations plus âgées étaient l'asthme, le RGO et les causes ORL [16, 25]. Cependant, dans notre étude l'asthme était diagnostiqué dans 60% des cas chez les patients d'âge inférieur à 3ans, de même pour le RGO 9% des cas. Cette différence pourrait être expliquée par le nombre faible de patients d'âge supérieur à 6ans dans notre série, et ou par le sous diagnostic de la BBP. Dans notre étude nous avons pu mettre en évidence que l'âge des patients atteints de RGO est plus jeune que ceux atteints d'asthme (p=0,04). Ceci peut être lié au nombre important de nourrissons et de jeunes enfants inclus dans notre étude, soit 63 patients (90%). Cette différence pourrait aussi découler du fait de l'absence de définition consensuelle de l'asthme du nourrisson et que normalement le diagnostic d'asthme se fait par la pratique des EFR qui ne peuvent être réalisés qu'à partir de 5ans [2, 12, 26]. Dans notre série les sibilants étaient l'argument le plus considéré pour le dia-

gnostic d'asthme, toutefois les sibilants ne constituent pas un signe spécifique de l'asthme [22].

Dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence une liaison significative entre la présence de sibilants ($p=0,04$), d'atopie personnelle (0,026), le tabagisme parental ($p=0,048$) et le diagnostic d'asthme. Nos résultats rejoignent les résultats dans la littérature [18, 19, 21]. La toux était le plus souvent nocturne, sèche et aggravée par l'effort chez nos patients asthmatiques. Toutefois on n'a pas trouvé une liaison statistiquement significative avec le diagnostic d'asthme ($p=0,33$), bien que ses caractères sont souvent considérés par le clinicien pour établir le diagnostic.

Le RGO est une des trois causes fréquentes de toux chronique de l'enfant avec l'asthme et les écoulements ORL postérieurs [12, 15, 23, 25]. Bien que dans la majorité des études rapportent le RGO comme une cause de toux chronique chez l'enfant, cette relation entre la toux et le RGO reste controversée [23].

Les causes ORL sont des causes communes de toux chronique chez l'enfant selon la littérature. Il s'agit d'un syndrome causé par diverses maladies des voies respiratoires supérieures telles que rhinite allergique ou non allergique, sinusite, hypertrophie des amygdales. La toux est souvent le matin ou au changement de posture [12, 20].

La BBP constitue la première cause de toux chronique chez l'enfant dans les études d'Asilsoy, Marchant et Chang [13, 16, 24]. La BBP est plus fréquente chez le nourrisson de sexe masculin souffrant de toux productive [27]. Ces caractéristiques étaient observées dans notre étude, pour nos deux patients chez qui le diagnostic a été une BBP. Dans notre étude, le diagnostic de BBP a été fait cliniquement. Les deux cas ont été traités par antibiotiques pendant deux semaines.

Le corps étranger plus volontiers rencontré entre neuf et 36 mois d'âge, il n'est signalé par un antécédent de syndrome de pénétration que dans 60 % des cas environ [1, 8, 13]. Le diagnostic doit être confirmé par bronchoscopie, afin d'éviter les séquelles pulmonaires [8, 13]. Pour nos deux patients avec corps étranger, l'accident d'inhalation était absent à l'interrogatoire. La particularité dans notre étude, c'est l'âge avancé du deuxième enfant 5ans et demi. Ce dernier avait une toux chronique avec anorexie, avec sur la radiographie de thorax un foyer pulmonaire persistant.

Les DDB et états apparentés (bronchite chronique de l'enfant) constitue une étiologie de toux chronique chez l'enfant moins courantes et surtout en pédiatrie de première ligne [20, 28]. Chez le nourrisson, elle se révèle parfois sous la forme d'une toux chronique dite coqueluchoïde ou une de bronchorrhée chronique [9, 12].

Dans notre étude le diagnostic de toux psychogène a été trouvé chez une seule patiente âgée de 9ans. C'est classiquement un diagnostic d'élimination, ce qui pose problème car la médicalisation générée

par les investigations para cliniques a tendance à aggraver le phénomène [10, 29]. Ceci a été observée chez notre patiente, elle a été explorée par un bilan large et a été traitée par une corticothérapie inhalée sans amélioration.

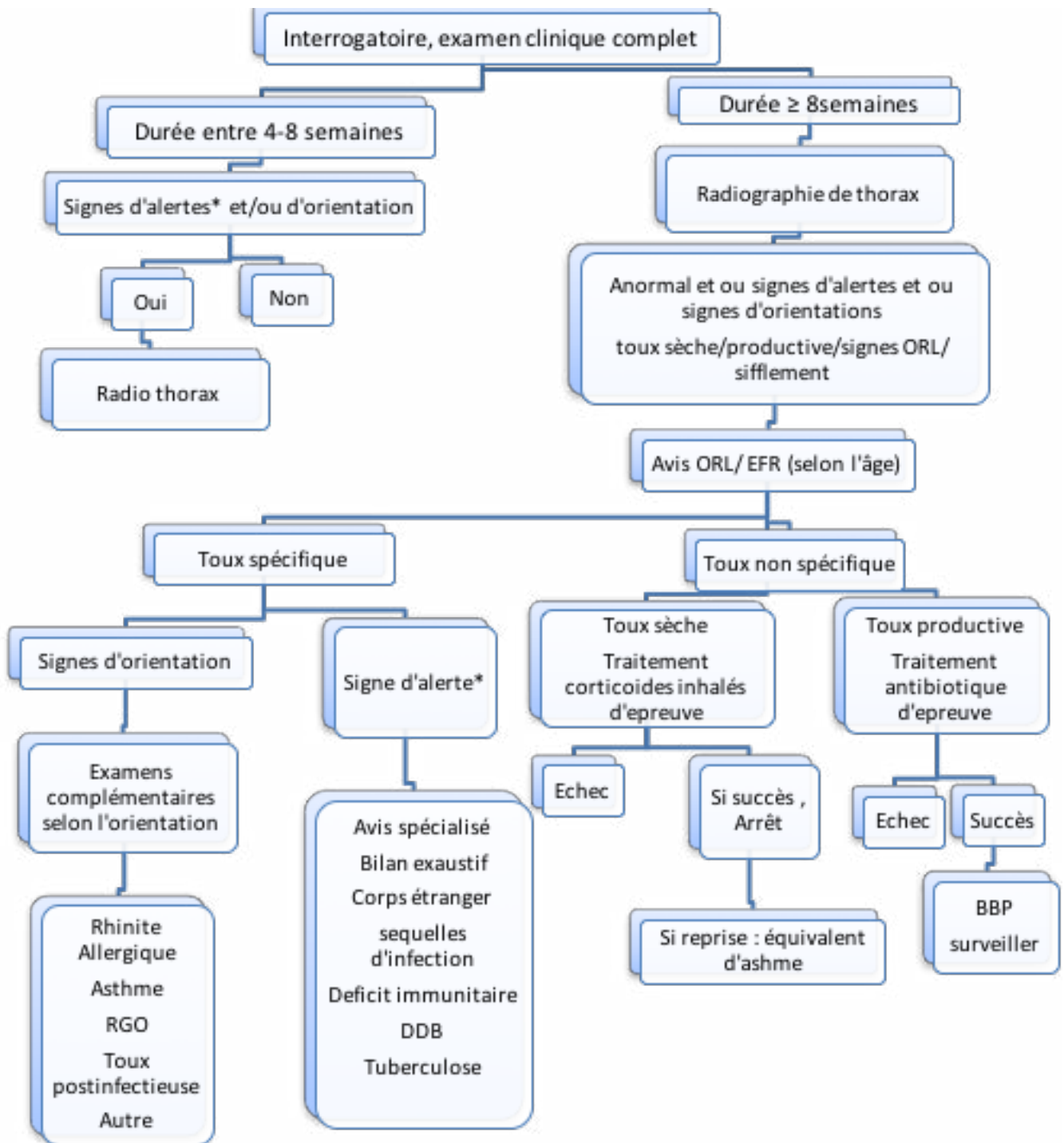
La Toux post infectieuse est définie par une toux persistante durant plus que 3 semaines après une infection des voies respiratoires supérieures. La durée de cette toux ne dépasse pas 8 semaines avec radiographie de thorax normale. Elle finit par disparaître, généralement spontanément [3,13]. Les enfants de moins de 5 ans et qui sont en garderie sont particulièrement à risque. Le diagnostic de toux post-infectieuse est clinique et d'exclusion.

Dans la littérature, en l'absence de signes cliniques d'une étiologie spécifique de toux, aucun médicament n'a fait preuve de supériorité par rapport à placebo [3, 4, 8, 30]. Ceci est observé pour notre patiente qui avait une toux sèche isolée non spécifique, qui n'a pas répondu ni au traitement par corticoïdes inhalés, ni aux antibiotiques. Toutefois, les directives BTS de 2008 et celles de l'ACCP de 2017 recommandaient un essai de corticoïdes inhalés avec une période de temps définie pour diagnostiquer la toux causée par l'asthme lorsqu'un test objectif ne peut pas être réalisé [3, 4,30].

Concernant la prescription d'antibiotique, plusieurs directives ont suggéré l'administration empirique d'antibiotiques appropriés pendant une période de 2 semaines, en particulier chez les enfants âgés de moins de 6 ans souffrant de toux productive chronique qui dure entre 4 et 8 semaines. La sélection des antibiotiques doit être basée sur les profils de sensibilité locaux. Si la toux humide chronique ne répond pas aux antibiotiques, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour exclure d'autres maladies pulmonaires suppuratives chroniques [3, 4, 12, 30]. Dans notre série, nous n'avons pas observé de recours fréquents aux prescriptions des traitements symptomatiques chez nos patients.

Dans la majorité des cas l'évolution de la toux est favorable lorsque le diagnostic, a été correctement établi et un traitement adéquat est instauré pour le patient [10, 12, 13,30]. La résolution spontanée de la toux chronique est possible mais semble rare [10, 14,15]. Dans notre étude, la toux a répondu aux traitements spécifiques dans 94 % des cas. La toux a persisté pour un cas, chez qui on a diagnostiqué une toux psychogène, et chez deux autres cas, l'un ayant un RGO l'autre un asthme non équilibré.

La toux chronique pose également le problème de retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et sa famille [8, 13, 30]. Ceci a été confirmé dans notre étude.



**Proposition d’algorithme de prise en charge de toux chronique chez l’enfant
[1, 13,21, 27]**

Signes d’alertes* : Hémoptysie, dyspnée, difficultés d’alimentation, ralentissement vitesse de croissance etc..

CONCLUSION

La toux chronique est courante dans la population pédiatrique, mais sa véritable prévalence reste difficile à définir. Il n'existe pas de définition consensuelle internationale.

Il existe d'importants besoins non satisfaits en matière d'approches diagnostiques pratiques et de traitement empirique qui peuvent être appliquées par les pédiatres de première ligne.

Des recommandations nationales permettront une meilleure gestion pour le clinicien en termes d'enquête étiologique et de prise en charge thérapeutique dans notre contexte.

REFERENCES

- [1] Lamas A, Ruiz de Valbuena M, Maiz L. Tos en el niño. Arch Bronconeumol 294-300 : 50 ; 2014
- [2] Haute Autorité de Santé. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois, diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. Recommandations professionnelles. Paris : HAS ; 2009.
- [3] Braman SS. Postinfectious Cough ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2006; 129:138S-146S.
- [4] Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax. 2008;63 Suppl 3:iii1-15.
- [5] Singh D, Arora V, Sobti PC. Chronic/recurrent cough in rural children in Ludhiana, Punjab. Indian Pediatr. 2002; 39(1): 23-9.
- [6] Drescher BJ, Chang AB, Phillips N, Acworth J, Marchant JM, Sloots T, and al. Chronic cough following acute respiratory illness in children. Arch Dis Child 2017;0:1-5.
- [7] Galassi C, Forastiere F, Biggeri A, Gabellini C, De Sario M, Ciccone G and al. SIDRIA second phase: objectives, study design and methods. Epidemiol Prev. 2005; 29(2) (Suppl.): 9-13.
- [8] Leconte S, Degryse J. Prolonged cough in children in the primary care office. Rev Med Brux. 2011; 32(1):5-9.
- [9] Mao-Zhu XU, Jing-Yue LIU, Zhou FU. Causes of chronic cough in children in Chongqing, China: an analysis of 202 cases. Chin J Contemp-Pediatr. 2019; 21(5): 436-440.
- [10] Gedik AH, Cakir E, Torun E, Demir AD, Kucukkoc M, Erenberk U et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. Ital J Pediatr. 2015;41:73.
- [11] Karabel M, Kelekci S, Karabel D, Gurkan MF. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. Clin Respir J. 2014;8:152-9.
- [12] Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:260S-83S.
- [13] Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. CHEST. 2012;142:943-50.
- [14] UstaGuc B, AsilsoyS et Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. ClinRespir J. 2014; 8(3):330-337.
- [15] Xingmei Y, Lingjun K, Wujun J, Yinfang D, Yuqing W, Li H, et al. Etiologies associated with chronic cough and its clinical characteristics in school-age children. J Thorac Dis. 2019; 11(7): 3093-3102.
- [16] Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, et al. Evaluation of chronic cough in children. CHEST.2008;134:1122-8.
- [17] Chan E, NG Dkk, Chan C, Chow P, Kwok K, Lau W. Chronic Cough in Children: A Retrospective Review. HK J Paediatr. 2007;12:22-26.
- [18] Haberg S E, Stigum H, Nystad W, and Nafstad P. Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking on Early Childhood Respiratory Health. Am J Epidemiol. 2007;166:679-686.
- [19] Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, and Britton J. Prospective Study of Risk Factors for Early and Persistent Wheezing in Childhood. Eur Respir J. 1995; 8: 349-56.
- [20] Bergamini M, Kantar A, Cutrera R and Italian pediatric Cough Interest Group. The Open Respiratory Medicine Journal. 2017Apr 27 ; 11 : 1-9.
- [21] Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, and Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. Thorax. 2006; 61:694-698.
- [22] Drkule V, Nogalo B, Perica M, Plavec D, Pezer M, Turkal M. Sensitization profile in differential diagnosis: Allergic asthma vs. Chronic (nonspecific) cough syndrome. Med Sci Monit. 2013 ; 19: 409-415.

- [23] Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, Kantar A, Rubin BK, Weinberger M, et al. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children. CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST. 2019; 156:131-140.
- [24] Dani VS, Mogre SS, Saoji R. Evaluation of chronic cough in children: clinical and diagnostic spectrum and outcome of specific therapy. Indian Pediatr. 2002;39:63-69.
- [25] Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, Haydel R Jr, Saturno E, Kobernick A. Associated factors in children with chronic cough. CHEST 2009; 136 : 811-5.
- [26] Farrokhi S, Gheybi MK, Movahhed A, Dehdari R, Gooya M, Keshvari S et al. Prevalence and Risk Factors of Asthma and Allergic Diseases in Primary Schoolchildren Living in Bushehr, Iran: Phase I, III ISAAC Protocol. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2014 ; 13:348-55.
- [27] Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Grant CC, Weir K et al. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST. 2017;151: 884-890.
- [28] Delaisi B. Actualités dans la mucoviscidose. Revue de Pneumologie Clinique. 2013; 69 :225-228.
- [29] Haydour Q, Alahdab F, Farah M, Barrionuevo P, Vertigan AE, Newcombe PA et al. Management and Diagnosis of Psychogenic Cough, Habit Cough, and Tic Cough A Systematic Review. CHEST. 2014; 146:355-372.
- [30] Chang AB, Oppenheimer JJ, and Irwin RS. Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST. 2020; 158:303-329.

Péricardite aiguë secondaire à une infection à *Mycoplasma Pneumoniae*

Acute pericarditis associated with *Mycoplasma Pneumoniae* infection

Labbaoui. R ^(1,2), Amani. S ^(1,2), Oueslati. N ^(1,2), Mgimagh. S ^(1,2), Balhoudi. H ⁽¹⁾, Mejaouel. H ^(1,2)

⁽¹⁾ Hôpital Ibn Al Jazzar Kairouan, service de pédiatrie

⁽²⁾ Faculté de médecine de Sousse

ABSTRACT

Mycoplasma pneumoniae is the only mycoplasma clearly involved in respiratory tract infections in man. It infects the upper and lower respiratory tracts, leading to a wide range of respiratory and non-respiratory symptoms. We report a 7-year-old-boy case with pericardial effusion secondary to a *M.pneumoniae* infection. He was admitted for dyspnea with chest pain. No other abnormalities were detected on examination. The chest X-ray revealed an enlargement of the heart shape and the echocardiography showed a pericardial effusion. He received cefotaxime and vancomycin without improvement. On the fifth day he presented a maculo-papular skin rash with an important lethargy. The *M. pneumoniae* serology was positive. The patient received intravenous erythromycin and immunoglobulins. He improved within 48 hours.

RÉSUMÉ

Le *Mycoplasma pneumoniae* est le seul mycoplasme incriminé dans les infections des voies respiratoires chez l'homme. Il infecte les voies respiratoires supérieures et inférieures conduisant à des manifestations respiratoires et non respiratoires. Nous rapportons le cas d'un garçon de 7ans hospitalisé pour épanchement péricardique secondaire à une infection à *M.pneumoniae*. Il a été admis pour dyspnée avec douleur thoracique. La radiographie du thorax a montré une cardiomégalie et l'échocardiographie a révélé un épanchement péricardique. Il a reçu la céfotaxime et la vancomycine sans aucune amélioration. Au cinquième jour, il a présenté une éruption cutanée maculo papuleuse avec une léthargie importante. La sérologie de *M.pneumoniae* était positive. Le patient était mis sous érythromycine par voie intraveineuse et une cure d'immunoglobulines avec une nette amélioration des symptômes.

Mots clés : Mycoplasme pneumoniae, péricardite, enfant, macrolide, immunoglobulines.

Key words : *Mycoplasma pneumoniae*, pericarditis, child, macrolide, immunoglobulins.

INTRODUCTION

Insidious pericardial effusion may result from a wide variety of causes. The most common identifiable causes of acute pericarditis in children are bacterial infections, viral pericarditis, inflammatory or connective tissue diseases, malignancies, metabolic diseases, and postpericardiotomy syndrome. Most studies of acute pericarditis in children have been limited to case series of purulent pericarditis or pericarditis with large effusions. The proportion of cases caused by different etiologies including infectious and inflammatory is unclear.[1]

We report here a rare case of a pericardial effusion in a pediatric patient secondary to infection with

Mycoplasma pneumoniae (*M.pneumoniae*) where the diagnosis was a challenge.

CASE REPORT

A previously healthy 7-year-old boy was admitted for fever and chest pain. No medical history was reported. The patient received amoxicillin and ibuprofen for a sore throat for the last week. The patient presented a prolonged fever for one week. The chest pain appeared within the last 24 hours before his admission. On examination, he had a fever (38.9°C) with shortness of breath. He had a tachypnea at 35 breaths/min, a low pulse oximeter to 92%, his blood pressure was 110/70 mmHg and heart rate was 130 beats/min with a reduced heart sounds.

Auteur correspondant :

Dr Labbaoui Rania

Mail : ranielabbaoui@yahoo.fr

No signs of septic or cardiogenic shock were detected. No other abnormalities were noted. Complete blood count showed an anemia with 9.6 g/dl of hemoglobin, white blood cells at 18000/mm³ with neutrophils (80%), a normal platelet count and the CRP level was 150mg/l (<8mg/l), troponin 95 ng/l (<15 ng/l), CK 1700 UI/l (0 et 190 UI/l) and procalcitonin to 2.5 ng/ml (< 0.5 ng/ml). The chest X-ray showed a cardiomegaly (figure 1).



Figure 1 : Chest X-Ray : cardiomegaly and a basal pneumonia on left side.

A transthoracic echocardiography showed a diffuse pericardial effusion with no signs of tamponade (figure 2). No signs of myocarditis were detected with an estimated ejection fraction of the left ventricular to 65%.



Figure 2 : echocardiography showing pericardial effusion.

The diagnosis of pericarditis was made. Infectious cause was mostly suspected due to the septic presentation and the inflammatory syndrome. The patient was admitted to the intensive care unit and received oxygen, Cefotaxime 200 mg/kg/day and Vancomycin 60mg/kg/day. Paracetamol was given for pain and fever. For days later, no improvement noted with persistent fever. No change in the blood test results and in the echocardiography abnormalities. On the fifth day, the patient presented a maculopapular rash with lethargy (figure n°3).



Figure 3 : A generalized skin rash of the trunk made of figurative erythematous-violin maculopapular plaques ranging from 1cm to 4 cm in diameter taking a cocardi form appearance in places and targeted by others.

We tested the patient for mycoplasma, Chlamydia, Herpes, EBV, CMV, Parvovirus B19 and hepatitis B and C. An inflammatory cause was excluded with a negative ANA and ANCA antibodies were negatives. M. Pneumoniae serology was positive with IgM and IgG. An acute M. Pneumoniae pericarditis was diagnosed. The patient received IV erythromycin 50mg/kg/day and Immunoglobulin 2g/kg over 48 hours. The patient's symptoms improved on the second day, the oxygen was discontinued, no lethargy and disappearance of the skin rash. An echocardiography showed no cardio-effusion within the seventh day of treatment. So, the diagnosis of a pericardial effusion due to M. pneumoniae was admitted.

DISCUSSION

M. pneumoniae is the only mycoplasma clearly involved in respiratory tract infections in man. It is the second most frequent agent responsible for community-wide bacterial pneumonia [2].

M. pneumoniae infection is common in children and adolescents, and is often accompanied by extra-pulmonary complications [3]. It is one of the main causes of respiratory tract infections in childhood [4], [5]. The extra-pulmonary complications involving all the main organ systems can occur in association with M. pneumoniae infection as a result of direct invasion of the myocardium by the organism via either the lymphatic or circulatory systems or from the lower respiratory tract by contamination and/or autoimmune response [6], [2]. These symptoms may be isolated, or they may occur before, after or within the respiratory symptoms (table 1).

Tableau 1 : Clinical manifestations caused by or associated with Mycoplasma pneumoniae infection [4].

Clinical manifestations	Symptoms
Pulmonary	<ul style="list-style-type: none"> • Tonsillitis, Rhinitis, Pharyngitis • Tracheobronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonia • Croup • Bronchopneumonia • Atypical pneumonia • Asthma
Neurological	<ul style="list-style-type: none"> • Encephalitis, Meningoencephalitis, Aseptic meningitis • Cerebral ataxia • Transverse myelitis • Guillain-Barre' syndrome, Polyradiculitis, Peripheral neuropathy • Optic neuritis, Cranial nerve palsies • Stroke • SIADH
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonephritis • Renal failure • Tubulo-interstitial nephritis • IgA neuropathy

Skin	<ul style="list-style-type: none"> • Erythematous maculo-papular and vesicular rashes • Generalised ulcerative stomatitis, Bullous exanthems • Stevens–Johnson syndrome • Erythematous maculo-papular rash, Vesicular rash • Erythema nodosum, Pityriasis rosea • Toxic epidermal necrolysis, Bullous erythema multiforme • Subcorneal pustular dermatosis
ophthalmological	<ul style="list-style-type: none"> • Conjunctivitis, Anterior uveitis • Retinitis, Retinal haemorrhages • Iritis, Optic disk swelling
Musculoskeletal	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgias, Septic arthritis • Myalgias, Acute rhabdomyolysis
Haematological	<ul style="list-style-type: none"> • Haemolytic anaemia • Intravascular coagulation • Aplastic anaemia • Thrombotic thrombocytopenic purpura • Urticarial vasculitis • Leukocytoclastic vasculitis • Henoch-Schoenlein purpura
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Pericarditis, Myocarditis • Pericardial effusion • Raynaud phenomenon
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoea, Cholestatic hepatitis, Pancreatitis • Hypoechoic lesions in spleen

Only 7-1% of the infected patients develop pneumonia, while 5-20% may develop pleural effusion[7]. However, Paz and Potasman[8] found that 43% of patients with carditis had pneumonia and 19% had pleural effusions. These rather high values raise the question of whether the more severe respiratory cases are indeed associated with the development of carditis. Extra-pulmonary complications of *M.pneumoniae*, such as central nervous system (CNS) manifestations and arthritis, appear to occur more frequently in children. However, the mean age of the patients with *M.pneumoniae*-associated carditis appears to be relatively greater[9]. The incidence of cardiac involvement ranged from 1% to 8.5% in persons with serological evidence of infection[10]. The cardiac complications of *M.pneumoniae* infections include pericarditis and myocarditis possibly leading to cardiac tamponade or arrhythmias[11]. The initial diagnostic testing for pericarditis typically includes chest Xray; however, it is common for the cardiac silhouette and pulmonary vascular markings to be normal. The ECG changes are not always specific for pericarditis. The most common abnormality seen is diffuse ST-segment elevation in the precordial leads of the ECG without T-wave inversion in the acute phase and PR-interval depression. A transthoracic echocardiogram is performed to help distinguish pericarditis from myocarditis, in which there is usually cardiac dysfunction as opposed to pericarditis in which the function is normal. The echocardiogram establishes the presence and size of a pericardial effusion. The best method for identifying pathogenic agents associated with pericarditis is to obtain tissue directly from the involved area or a pericardial

effusion for use in microbiologic cultures[8], [12]. However, there are significant risks associated with obtaining a sample of tissue from the pericardium. *M.pneumoniae* infections cannot be diagnosed by clinical findings alone, especially when they present with extra-pulmonary symptoms. Before the availability of new technologies, cold agglutinins were used to confirm a diagnosis of *M. Pneumoniae* infection. Cold agglutinins are IgM antibodies directed to antigen 1 on erythrocytes. They are produced 1 or 2 weeks after infection in 50% of patients and may persist for several weeks. Lack of sensitivity and specificity render cold agglutinins irrelevant for diagnosis as they may also be present in infections caused by viruses and other bacteria [13]. While culture is the reference standard for diagnosis, it is expensive and time-consuming and requires specialized media and technical expertise. Diagnosis of *M. pneumoniae* infection is usually performed by serological methods, such as passive agglutination, complement fixation and ELISA. A combination of PCR and serology is recommended for reliable diagnosis [14]. Serological tests for anti-*Mycoplasma* antibody represent the most common method for retrospective diagnosis of *Mycoplasma* infections. Evidence of seroconversion by collection of acute and convalescent sera is the optimal method for retrospective *Mycoplasma* diagnosis. The sensitivity and specificity of passive agglutination with single serum samples varies with the titre cut-off value used. It is suggested that a titer of 1:80 or 1:160 is useful for the diagnosis of *M. pneumoniae* infection in children. Passive agglutination serology using paired sera shows good agreement with PCR results [14]. ELISA is more sensitive than culture for detecting acute infection, has sensitivity comparable to PCR, but may be less sensitive than passive agglutination[14]. Complement fixation tests, indirect immunofluorescent assays and particle-agglutination assays have low sensitivity and specificity. PCR has been recommended for more sensitive detection of *M. pneumoniae*, especially for patients with neurological and other extra-pulmonary manifestations[15]. While there is no disagreement concerning the optimum antibiotic management of *M. pneumoniae* respiratory tract infections, controversy and limited clinical evidence characterizes the current situation concerning management of extra-pulmonary conditions associated with *M. pneumoniae*. Macrolides, tetracyclines and fluoroquinolones eliminate *Mycoplasma* efficiently both in vivo and in vitro. Macrolides are the antibiotics of choice for treating *M. pneumoniae* infections in both adults and children. New macrolides are better tolerated, require fewer doses and have a shorter treatment duration than older compounds. A potential problem in the antimicrobial management of *M. pneumoniae* infections is the emergence of macrolide resistance, reported initially in Japan during 2000 [16]. Treatment of children with fluoroquinolones may be possible; however, these agents are not yet approved for use in children by the Federal Drug Administration [4]. While *M. pneumoniae* infections in the upper respiratory tract may improve following antibiotic treatment, this is not generally recommended, as such

infections are usually self-limiting. Some clinicians recommend treatment of acute tonsillopharyngitis to prevent the risk of recurrence of respiratory illness [11]. Controversies in the management of non-respiratory conditions associated with *M. pneumoniae* infections result from the limited knowledge of their pathogenesis. While some extra-pulmonary conditions may be caused by a post-inflammatory response to *M. pneumoniae* infection, other conditions may result from direct tissue damage caused by this organism. Steroids have been used in selected patients with severe CNS syndromes, based on the presumed role of cytokines in inflammation, despite the absence of any objective prospective evaluation in clinical trials [15] [17]. Case reports suggest that high-dose steroid therapy may reverse neurological manifestations in children. Aggressive therapy with steroids and high-dosage immunoglobulins in children was reported to improve outcome in cases of stroke related to *M. pneumoniae* infection [18]. Even severe cases of *M. pneumoniae* in children also benefit from the use of steroids in conjunction with antibiotics [19]. In addition to steroids, other therapies, including plasmapheresis, plasma exchange and intravenous IgG, have been used to treat patients with severe CNS complications. None of these strategies has been tested in randomized double-blind clinical trials, and their benefit therefore remains unclear. Plasmapheresis was reported to be effective in cases of transverse myelitis or polyradiculitis [4]. Despite the absence of evidence, it seems reasonable to consider the use of immunomodulatory therapies, together with antibiotics, in severe cases. The use of antibiotics for treating CNS conditions associated with *M. pneumoniae* infection is also reported to have variable results.

CONCLUSION

Mycoplasma pneumoniae pericarditis is a rare entity, and, to our knowledge, it has rarely been previously described within children in the literature. In addition, this case highlights the challenges of making the diagnosis of pericardial effusion in a 7-year-old boy.

REFERENCES

[1] ABDEL-HAQ, N., MOUSSA, Z., FARHAT, M. H., et al. Infectious and noninfectious acute pericarditis in children: An 11-year experience. *Int J Pediatr* 2018; 2018: 5450697.

[2] BÉBÉAR, C.-M. Physiopathologie et diagnostic des infections à *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pediatr* 2008;15:1253-6.

[3] Park, I. H., Du Young Choi, Y. K. O., Kim, J. D., & Yu, S. T. A case of acute myopericarditis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in a child. *Korean Circ J* 2012; 42: 709.

[4] Principi N, Esposito S: Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 334-44.

[5] Principi N, Esposito S: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 295-300.

[6] Hawkins S, Rausch CM, McCanta AC. Constrictive pericarditis secondary to infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:126-9.

[7] Mansel JK, Rosenow EC 3rd, Smith TF, Martin JW Jr. *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest* 1989;95: 639-46.

[8] Paz A, Potasman I. *Mycoplasma*-associated carditis: case reports and review. *Cardiology* 2002;97:83-8.

[9] Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, et al. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Respir Med* 2008;102:1762-8.

[10] Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728.

[11] Esposito S, Bosis S, Begliatti E et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children; natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 206-9.

[12] Imazio M, Trinchero R. Myopericarditis: etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol* 2008;127:17-26.

[13] Johnson S. Possible autoantibody complications in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1246.

[14] Yamazaki T, Narita M, Sasaki N, Kenri T, Arakawa Y, Sasaki T. Comparison of PCR for sputum samples obtained by induced cough and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 708-10.

[15] Guleira R, Nisar N, Chwla TC, Bismas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 55-63.

[16] Suzuki S, Yamazaki T, Narita MN et al. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 709-12.

[17] Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect* 2005;51:343-54.

[18] Leonardi S, Pavone P, Rotolo N, la Rosa M. Stroke in two children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. A casual or causal relationship? *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 843-4.

[19] Lee KY, Lee HS, Hong J-H et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 263-8.

Un retard psychomoteur révélant une carence en vitamine B12 : à propos de 3 cas

Neurological symptoms revealing a vitamin B12 deficiency : about 3 cases

**Trabelsi. I ⁽¹⁾, Ayadi. A ⁽¹⁾, Ben Romdhane. M ⁽¹⁾, Brini. I ⁽¹⁾, Toumi. NH ⁽²⁾,
Belhadj. I ⁽¹⁾, Boussetta. K ⁽¹⁾**

⁽¹⁾ Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Service de pédiatrie « B », Tunisie

⁽²⁾ Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Service d'hématologie biologique

RÉSUMÉ

La vitamine B12 intervient dans de nombreuses fonctions biologiques dont les principales sont l'hématopoïèse et le développement du système nerveux. Les présentations cliniques sont multiples à l'origine d'un diagnostic parfois tardif. À l'inverse des adultes, la carence chez l'enfant a un retentissement parfois irréversible notamment sur le plan neurologique. Nous rapportons 3 observations d'une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons de 9 mois, 2 mois et 10 mois, sous allaitement maternel exclusif, hospitalisés pour altération de l'état général avec hypotonie et régression psychomotrice. Les trois nourrissons n'avaient pas d'antécédent pathologique. Ils ont été hospitalisés dans un tableau neurologique associé à une pâleur. La numération avait montré une pancytopenie avec une macrocytose et une mégaloblastose chez deux nourrissons et une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez le troisième nourrisson.

Le myélogramme a montré une dystrophie mégaloblastique caractéristique. Le taux plasmatique de B12 était effondré. L'imagerie cérébrale était normale. Deux mères étaient carencées en vitamine B12. On a trouvé une anémie de Biermer méconnue chez une mère, et un régime carencé chez la deuxième mère.

Sous traitement substitutif, l'amélioration était spectaculaire. Ces cas illustrent la nécessité de suspecter une carence en B12 comme étiologie des symptômes neurologiques chez les enfants. La détection précoce et le traitement de la carence en B12 sont essentiels pour prévenir les séquelles neurologiques à long terme.

Mots clés : vitamine B12 ; carence ; retard psychomoteur ; nourrisson.

ABSTRACT

Vitamin B12 is involved in hematopoiesis and in neurological development. Neurological disorders caused by vitamin B12 deficiency are various. The clinical presentation of B12 deficiency in children is not easily recognizable nor well characterized and may result in missed or delayed diagnosis. We report three cases of vitamin B12 deficiency in a 9 months, 2 months and 10 months old infants under exclusive breastfeeding, hospitalized for impaired general condition with psychomotor regression and hypotonia. Blood cell count showed pancytopenia with macrocytosis and megaloblastosis. Bone marrow aspiration showed a characteristic megaloblastic dystrophy. Vitamin B12 was decreased. Cerebral imaging was normal.

The mother's blood B12 level was low. We found an unrecognized Biermer's anemia in a mother, and a diet deficient in meat in the second mother. Under Vitamin B12 supply, the improvement was spectacular. These cases illustrate the necessity to suspect B12 deficiency as an etiology of neurological symptoms in children. Early recognition and treatment of B12 deficiency are the key to preventing long-term neurologic sequelae.

Keys words : Vitamin B12; deficiency; psychomotor delay; infant.

Auteur correspondant :

Dr Trabelsi Ines

Phone : 216 58 999 644

Mail : drinestrabelsi@gmail.com

INTRODUCTION

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble dont les apports dépendent de l'alimentation. Elle se lie au facteur intrinsèque (Fi) synthétisé par les cellules pariétales du fundus, permettant au complexe Fi-B12 d'être absorbé dans l'iléon distal. Le transport sérique est assuré par la transcobalamine II et son stockage se fait principalement dans le foie.

Il existe également une diffusion passive de la vitamine B12 (1 à 5% des doses ingérées) qui est cependant insuffisante pour répondre aux besoins quotidiens. Chez le nouveau-né, la réserve en vitamine B12 est constituée en période anténatale par passage transplacentaire [1]. Un défaut d'apport postnatal, notamment en cas d'allaitement maternel exclusif, peut aggraver une carence vitaminique préexistante. La vitamine B12 est importante dans les réactions liées à l'ADN et au métabolisme cellulaire et son déficit peut entraîner plusieurs conséquences cliniques [2]. Les conditions associées à la carence en vitamine B12 comprennent l'érythro-poïèse inefficace et l'anémie mégalo-blastique, le dysfonctionnement neurologique, les manifestations psychiatriques, la glossite, la malabsorption, l'infertilité et la thrombose [3].

Les complications neurologiques de la carence en B12 comprennent la neuropathie périphérique, les lésions dans les colonnes postérieure et latérale de la moelle épinière et dans le cerveau, et les manifestations du système nerveux autonome [3,4]. Il est bien documenté que des symptômes neurologiques dus à la carence en vitamine B12 peuvent être présents parfois en l'absence d'anémie [5]. Nous décrivons le cas de 3 nourrissons présentant des manifestations neurologiques révélatrices d'un déficit en B12.

OBSERVATION 1

Un garçon âgé de 9 mois présentait deux semaines avant son admission une pâleur intense avec asthénie, altération de l'état général et refus de téter.

Il était issu d'un mariage non consanguin et sans antécédents familiaux notables. L'accouchement et la grossesse étaient sans anomalies. Un retard des acquisitions psychomotrices était noté depuis l'âge de 4 mois avec position assise non acquise à l'âge de 9 mois. Le nourrisson recevait un allaitement maternel exclusif depuis la naissance. L'examen clinique a retrouvé un enfant eutrophique. Il avait une pâleur cutanéomuqueuse intense. Des taches café au lait au nombre de six mais infra-centimétriques.

Il n'avait pas de signes de malnutrition ni de syndrome tumoral. Sur le plan neurologique, enfant apathique avec une hypotonie axiale. Sur le plan biologique, un premier bilan a montré une pancytopenie avec une leuco-neutropénie (globules blancs à 1800/mm³; polynucléaires neutrophiles à 800/mm³ et lymphocytes à 900/mm³). On a également objectivé une anémie macrocytaire arégénérative avec un taux d'hémoglobine à 5.4g/dl; volume globulaire

moyen (VGM) à 97.3 fL; TCMH: 33.3pg/dl et Réticulocytes à 33000/mm³) mal tolérée nécessitant des transfusions en urgence et une thrombopénie à 29000/mm³ qui était secondairement responsable de l'apparition de purpura pétéchial et d'épistaxis nécessitant le recours aux transfusions de culots plaquettaires. Le bilan de lyse tumorale et d'activation macrophagique étaient normaux. Le myélogramme a permis d'écarter une origine néoplasique mais était en faveur d'une anémie mégalo-blastique (une hyperplasie de la lignée érythroblastique, des signes de dysérythro-poïèse et des signes de dysgranulo-poïèse) orientant vers une carence en vitamine B12 et en acide folique. Le dosage vitaminique a confirmé le déficit en vitamine B12 avec une concentration sérique de la vitamine B12 inférieure à 104pg/ml (N: 200-1000pg/ml) et celle de l'acide folique à 23nmol/ml (N: 340-1000nmol/ml). Le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque était négatif.

Chez la mère, la concentration sérique de vitamine B12 était basse à 163pg/ml ainsi que le taux de folates à 17.6nmol/l. Les anticorps maternels anti-facteur intrinsèque étaient négatifs. Un traitement substitutif par vitamine B12 a été instauré (1000ug par injection par voie intramusculaire, 3 fois par semaine. Une crise réticulocytaire a été notée cinq jours après le début du traitement. Les injections sont devenues hebdomadaires puis mensuelles par la suite.

Ces injections étaient responsables de l'apparition de mouvements anormaux des extrémités au 4ème jour après l'instauration du traitement, transitoires et paroxystiques qui sont décrites au cours du traitement par vitamine B12. Sous traitement substitutif, l'hémogramme s'est normalisé après un mois de traitement et le dosage de la vitamine B12 au 4ème mois du traitement est revenu normal à 706pg/ml. Nous avons aussi noté une amélioration rapide du développement psychomoteur à partir du troisième mois post traitement. Dans le cadre de l'exploration de l'hypotonie, une échographie transfontanellaire demandée dès l'admission du nourrisson est revenue sans anomalies. Les explorations n'ont pas été poussées vu la normalisation de l'examen neurologique et la reprise du développement psychomoteur.

OBSERVATION 2

Un garçon âgé de 2 mois a présenté une semaine avant son admission une diarrhée liquidienne avec asthénie, altération de l'état général et refus de téter. Il était issu d'un mariage consanguin de premier degré et sans antécédents familiaux notables.

L'accouchement et la grossesse étaient sans anomalies. Il était sous allaitement maternel exclusif depuis la naissance. L'examen clinique a montré un enfant hypotrophique avec une perte pondérale récente de 200g. Il avait une pâleur cutanéomuqueuse intense, une déshydratation stade 3.

Sur le plan neurologique, enfant apathique avec une hypotonie axiale et périphérique manifeste. Sur le plan biologique, un premier bilan a montré une pancytopenie : une leuco-neutropénie (glo-

bules blanc à 2000; polynucléaires neutrophiles à 400/mm³; lymphocytes: 900/mm³), une anémie macrocytaire arégénérative (taux d'hémoglobine à 5.4g/dl; volume globulaire moyen VGM: 101.3fL; TCMH: 32pg/dl, Réticulocytes: 22000/mm³) mal tolérée nécessitant des transfusions en urgence et une thrombopénie à 59000/mm³.

Les bilans de lyse tumorale et d'activation macrophagique étaient normaux. Le myélogramme était en faveur d'une anémie mégalo-blastique. La concentration sérique de la vitamine B12 était inférieure à 50pg/ml. Le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque était négatif. Le dosage d'homocystéine et la chromatographie d'acides organiques étaient revenus normaux. Chez la mère, la concentration sérique de vitamine B12 était basse à 150pg/ml.

La numération sanguine était sans anomalies. Les anticorps maternels anti-facteur intrinsèque étaient positifs et le diagnostic d'une anémie de Biemer a été retenu et la mère a été adressée au service de gastro-entérologie adulte. Un traitement substitutif par vitamine B12 a été instauré (1000ug par injection par voie intramusculaire, quotidiennement pendant une semaine puis hebdomadaire pendant 8 semaines puis une injection par mois. Une crise réticulocytaire notée à J 8 du traitement. Sous traitement substitutif, l'hémogramme s'était normalisé après 7 jours du traitement et le dosage de la vitamine B12 au 3ème mois du traitement est revenu normal à 350pg/ml. Nous avons aussi noté une reprise rapide du poids et du développement psychomoteur.

OBSERVATION 3

une fillette, âgée de 10 mois, première-née, a été vue pour léger retard psychomoteur depuis l'âge de 8 mois, associé à une anorexie, avec somnolence, apathie et mauvais contact. Elle était sous un allaitement exclusif de 8 mois, une tentative de diversification sans protéines animales s'était soldée par un échec. L'enfant a alors été hospitalisée. On notait une somnolence excessive, une régression des acquisitions psychomotrices avec la perte de la station assise, une hypotonie globale et un contact pauvre. On n'a pas trouvé un syndrome tumoral. Le bilan biologique a mis en évidence une anémie normochrome normocytaire arégénérative: Hb à 7.4g/l, VGM à 105fL et TCMH à 32FL. Le bilan de syndrome d'activation macrophagique et bilan de lyse tumoral étaient sans anomalies. Le dosage de la vitamine B12 sérique a montré une concentration diminuée à 39pg/ml et celui de folates était élevé à 1700nm/l. Les anticorps anti facteur intrinsèques étaient négatifs. Les anticorps de la maladie coéliqua étaient négatifs et la biopsie duodénale a montré une atrophie villositaire partielle sans lymphocytose intra épithéliale significative, excluant une intolérance au gluten. Le dosage de la concentration de la vitamine B12 dans le sérum maternel a montré un résultat normal au moment du diagnostic.

Un traitement substitutif a alors été instauré, par une injection quotidienne de B12 intramusculaire (1mg) pendant 8 jours, puis, hebdomadaire, pendant 1 mois. Parallèlement, l'introduction de protéines animales a été débutée. L'évolution sous traitement a été spectaculaire, avec retour de l'appétit et récupération progressive des capacités psychomotrices et de la courbe de poids. Au début du traitement, des tremblements ont été constatés de façon transitoire, débutant au membre supérieur gauche et diffusant aux 4 membres.

DISCUSSION

La vitamine B12 ou cobalamine provient uniquement d'aliments d'origine animale. Dans l'intestin, elle se lie au facteur intrinsèque synthétisé dans les cellules pariétales gastriques. Dans l'entérocyte, la vitamine absorbée est ensuite libérée vers la circulation portale puis vers les tissus grâce à un 2ème transporteur, la transcobalamine II. La vitamine B12, sous sa forme réduite (cobalt mono- ou divalent) est un coenzyme indispensable dans 2 réactions biochimiques. La première est la transformation de l'homocystéine en méthionine par méthylation dans le cytoplasme ; la 2ème transforme le méthylmalonyl coenzyme A en succinyl coenzyme A dans la mitochondrie. Ces 2 réactions dépendantes de la cobalamine permettent de réduire les quantités des 2 substances potentiellement toxiques : l'homocystéine responsable de lésions endothéliales vasculaires, et le méthylmalonate responsable entre autre d'acidose métabolique [3]. Par ailleurs, la carence en vitamine B12 est rare chez le nourrisson. L'insuffisance peut être causée par une erreur au niveau de la voie d'absorption et de transport de la vitamine B12, allant de la nutrition inadéquate à une mutation génétique dans un facteur nécessaire pour l'absorption de la cobalamine, le transport, ou le métabolisme cellulaire de la vitamine B12 [6].

La plupart des cas pédiatriques sont dus à une nutrition déficiente prénatale de la mère comme c'était le cas pour deux de nos patients qui étaient exclusivement allaités au sein [1]. L'apport de cobalamine au fœtus se fait par voie transplacentaire et permet habituellement la constitution de réserves hépatiques néonatales pour 6 à 8 mois [7].

Les carences maternelles entraînent une diminution des réserves néonatales puis une décroissance progressive des taux dans les mois qui suivent s'il n'y a pas d'autre apport que le lait maternel. Ces situations décrites initialement chez des enfants allaités par des mères malnutries dans les pays en voie de développement peuvent survenir également chez des mères allaitant de façon exclusive lorsqu'elles sont végétariennes strictes ou atteintes de maladie de Biermer [7]. Dans la population pédiatrique, les manifestations neurologiques varient avec l'âge, bien que les résultats chez les adolescents puissent être similaires à ceux observés chez l'adulte tel que des changements cognitifs, notamment des pertes de la mémoire et des troubles de l'humeur [8].

Les atteintes neurologiques paraissent plus sévères chez le nourrisson que chez l'adulte avec une expression plus cérébrale que médullaire [8].

La carence en vitamine B12 chez les nourrissons est initialement caractérisée par l'irritabilité, la léthargie, les difficultés d'alimentation avec le refus des aliments solides, la pâleur et le retard de croissance. Ces symptômes sont suivis d'un ralentissement du développement et d'une éventuelle régression psychomotrice. Les tremblements et autres mouvements involontaires souvent décrits comme des myoclonies peuvent être observés chez les nourrissons non traités, habituellement déclenchés par une infection ou l'initiation de la supplémentation en vitamine B12 [8,9]. Selon nombreux auteurs, l'examen physique retrouve une apathie, un contact oculaire réduit, une hypotonie, des réflexes vifs et des tremblements [8]. Chez le grand enfant, la manifestation neurologique caractéristique est la dégénérescence subaiguë combinée correspondant à une myélopathie des colonnes vertébrales postérieure et latérale dans la région cervico-thoracique, se manifestant par une proprioceptivité altérée et un sens de vibration qui peut progresser vers une quadriparésie spastique et/ou une incontinence urinaire et fécale [9].

Les atteintes sensorielles sont généralement distales, bilatérales et concernent principalement les membres inférieurs [9]. L'IRM cérébrale révèle une atrophie cérébrale et une myélinisation retardée [10]. Il est important de noter que des symptômes neurologiques peuvent être présents en l'absence d'anomalies hématologiques [9]. La mégalo-blastose est inconstante [7]. La macrocytose peut être masquée par une carence en fer associée, un syndrome inflammatoire ou une hémoglobinopathie. L'anémie peut être masquée par un excès en folates. Les interactions entre la cobalamine et les folates par déméthylation de méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate expliquent l'existence d'un taux élevé de folates fréquent dans les cas de carence en B12 [7-9]. Dans de nombreux cas, le traitement par la supplémentation en vitamine B12 entraîne une amélioration rapide. Beaucoup des patients décrits dans la littérature reviennent à leur état de base neurologique dans les mois qui suivent le traitement [1,6]. Cependant, le pronostic à long terme reste incertain avec plusieurs cas de retard psychomoteur séquellaire [1,6]. Les nourrissons atteints qui sont rapidement reconnus et traités peuvent retrouver un bon état neurologique avec inversion de l'atrophie cérébrale. Cependant, d'autres peuvent avoir des déficits irréversibles, en particulier dans les domaines cognitifs et linguistiques, probablement liés au traitement retardé [10].

Ces séquelles ont été décrites malgré la normalisation des lésions radiologiques [10]. Quant aux marqueurs métaboliques et hématologiques, ils se normalisent complètement en 2 et 8 semaines respectivement [7,9]. Typiquement, les réserves de vitamine B12 sont restituées par l'administration

d'hydroxycobalamine 1000 mcg par voie intramusculaire tous les deux jours pendant 3 semaines en présence de symptômes neurologiques. Ensuite ces injections deviennent espacées mensuelles.

Des suppléments de folates et de fer sont recommandés pendant la supplémentation initiale en vitamine B12 afin d'éviter la précipitation des carences en folates et en fer pendant la phase d'hématopoïèse accrue. En outre, l'augmentation initiale de l'hématopoïèse peut précipiter une hypokaliémie sévère due à l'influx intracellulaire de potassium.

La durée de la supplémentation en vitamine B12 est permanente selon l'étiologie telle que l'anémie pernicieuse, ou jusqu'à ce que la cause sous-jacente soit inversée, comme dans la restriction alimentaire [2]. La survenue de mouvements anormaux à l'instauration du traitement a été souvent décrite, ce qui était le cas dans les deux premières observations. Le mécanisme est mal connu et l'hypothèse de l'hyperglycinémie a été discutée et réfutée [11].

L'arrêt de croissance pondérale puis staturale survenant après l'épuisement des stocks de vitamine B12 est multifactoriel : l'anorexie, les vomissements et l'atrophie villositaire partielle ainsi que les troubles neuropsychiatriques y participent. Le dépistage des femmes enceintes et/ou des nouveau-nés est largement discuté, argumenté par l'existence d'un traitement simple et efficace permettant d'éviter les séquelles neurologiques. Une étude de Refsum et al. [12] en 2004 a comporté le dépistage des anomalies de l'homocystéine sur 4992 échantillons de tests de Guthrie.

Une élévation de l'homocystéine ne correspond à une carence en B12 que dans 5% des cas. Elle sera affirmée par un dosage effondré de B12 ou un taux élevé d'acide méthyl malonique.

CONCLUSION

Devant un arrêt du développement staturopondéral et psychomoteur survenant secondairement chez des nourrissons après l'âge de 2 mois, il faut évoquer une carence en vitamine B12, même en l'absence d'anémie ou de macrocytose. La cause la plus fréquente chez le nourrisson est l'allaitement maternel par des femmes carencées, soit du fait d'un mode d'alimentation végétarien, soit du fait d'une maladie de Biermer parfois méconnue ou d'une autre cause digestive plus rares. Le diagnostic précoce est capital puisqu'il existe un traitement efficace. Le retard au traitement peut conduire à des séquelles neurologiques irréversibles.

Le dépistage néonatal systématique représenterait un coût important compte tenu de la très faible incidence de cette pathologie, mais d'autres approches envisagent de dépister les groupes à haut risque des nouveaux nés de mères végétariennes allaitantes, ou de proposer systématiquement une supplémentation en B12 à toutes les femmes enceintes puis allaitantes, ou encore aux nouveau-nés allaités.

REFERENCES

- [1] Matheya C, Di Marcoa JN, Poujola A, Cournellea MA, Brevautb V, Liveta MO et al. Stagnation pondérale et régression psychomotrice révélant une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons. *Arch Pediatr*. 2007;14:467-71.
- [2] Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014;349:5226.
- [3] Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:2041-2.
- [4] Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1441-8.
- [5] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988 ;318:1720-8.
- [6] Caltagirone J, Dupont A, Afanetti M, Gondon E, Dupont D. Régression psychomotrice par carence en vitamine B12. *Arch pediatr*. 2016.23 :1219-1316.
- [7] Chandra J, Jain V, Narayan S et al. Folate and cobalamin deficiency in megaloblastic anemia in children. *Indian Pediatr*. 2002;39:453-7.
- [8] Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *J Child Neurol*. 2015;13:1831-7.
- [9] Stredny CM, Frosch O, Singhi S, Furutani E, Durbin AD, Grace RF et al. Vitamin B12 deficiency in an adolescent woman masquerading as encephalomyelitis. *Pediatr Neurol*. 2016;62:66-70.
- [10] Lövblad K, Ramelli G, Remonda L, et al. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol*. 1997;27:155-8.
- [11] Emery ES, Homans AC, Colletti RB. Vitamin B12 deficiency: a cause of abnormal movements in infants. *Pediatrics* 1997;99:255-6.
- [12] Refsum H, Grindfleck AW, Ueland PM, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004;50:1769-84.

Le Néphroblastome bilatéral en sablier : une cause rare de compression médullaire

Ben Ahmed. S, Fedhila. F, Zghal. E, Jbebli. E, Mezghani. F,
Hadded. S, Rhayem. S, Khemiri.M

RÉSUMÉ

La compression médullaire secondaire au néphroblastome est très rare et peut entraîner des séquelles neurologiques irréversibles en cas de retard diagnostique et thérapeutique. Les auteurs rapportent l'observation atypique d'un enfant de cinq ans porteur d'un néphroblastome bilatéral en sablier, responsable d'une compression médullaire.

INTRODUCTION

La compression médullaire d'origine tumorale chez l'enfant est le plus souvent l'apanage du neuroblastome en raison des relations naturelles qui existent entre le système nerveux sympathique et la moelle épinière [1]. La compression tumorale épidurale traduit la pénétration de la tumeur par le trou de conjugaison intervertébral contrairement à l'adulte où il s'agit le plus souvent d'atteintes métastatiques du corps vertébral [1]. L'observation que nous rapportons est particulière de part sa rareté et son évolution favorable sous chimiothérapie.

OBSERVATION

Nous rapportons l'observation d'un garçon âgé de 5 ans, sans antécédents personnels ni familiaux particuliers, qui nous a été adressé pour prise en charge d'une masse abdominale associée à des

douleurs abdominales évoluant depuis 1 mois. A l'admission, il était eutrophique et il avait un bon état général. L'examen clinique a mis en évidence deux masses donnant le contact lombaire, une paraplégie flasque avec des réflexes ostéotendineux abolis aux membres inférieurs, une béance anale et un globe vésical. Par ailleurs, nous n'avons pas noté de dysmorphie, les organes génitaux externes étaient bien différenciés, la tension artérielle et l'analyse des urines par bandelettes réactives étaient normales. Le scanner thoraco-abdominal (figure1) a objectivé une volumineuse masse tissulaire rétropéritonéale disloquant le rein gauche croisant la ligne médiane mesurant 103*137*151mm, présentant des calcifications centrales et ménageant des zones hypodenses. Le rein droit est le siège d'une masse tissulaire polaire inférieure mesurant 43*49*54mm et d'un nodule tissulaire polaire supérieur de 8*7*6mm. L'étude en fenêtre osseuse a mis en évidence un aspect mité condensé de la trame osseuse des corps vertébraux à l'étage lombaire avec de multiples masses tissulaires prévertébrales et épidurales dont les plus volumineuses sont épidurales antérieures au niveau L3-L4, L4-L5, D12-L1.

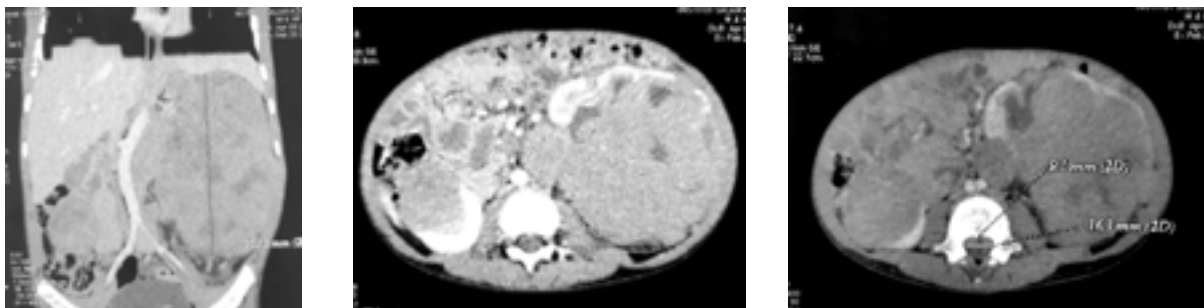


Figure 1 : coupes TDM axiales avec injection de produit de contraste objectivant les 2 masses rénales droite et gauche (étoiles) avec extension épidurale (flèche).

Une biopsie écho-guidée de la masse rénale gauche a été pratiquée et a confirmé le diagnostic de néphroblastome. Au bilan d'extension, l'IRM médullaire a montré des localisations secondaires vertébrales associées à une extension épidurale et foraminale, aux parties molles périurales avec engainement du cône médullaire et des racines de la queue de cheval (Figure 2).

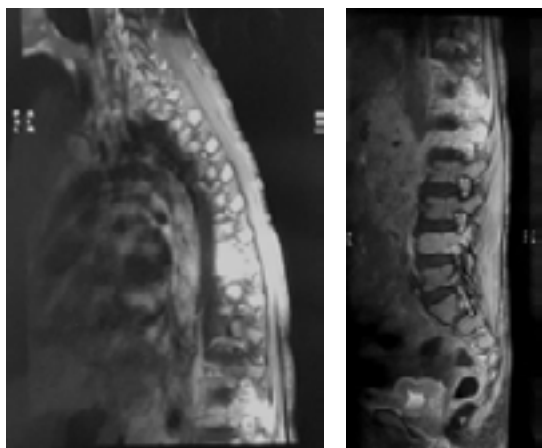


Figure 2 : coupes sagittales d'IRM médullaire T2 objectivant des lésions de remplacement médullaire vertébral en hyposignal T1 hypersignal T2 réhaussées après injection de Gadolinium avec épидурite, engainement du cône terminal et des racines de la queue de cheval.

La scintigraphie osseuse a mis en évidence une atteinte osseuse secondaire vertébrale lombaire et thoracique. Devant le tableau de compression médullaire, une chimiothérapie à base d'Etoposide et Carboplatine a été débutée en urgence associée à une corticothérapie à forte dose. L'évaluation après six cures de chimiothérapie a été marquée par une amélioration clinique et radiologique avec une fonte de 50% des masses rénales et disparition de l'extension épидurale et prévertébrale. Dans un second temps, l'enfant a eu une néphrectomie totale élargie gauche et une tumorectomie polaire inférieure droite dans le même temps opératoire. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires a conclu à un néphroblastome gauche stade III, de type mixte régressif, de risque intermédiaire. La pièce de tumorectomie correspondait à une tumeur en régression complète avec des restes néphrogéniques. Il a reçu 27 semaines de chimiothérapie adjuvante avec persistance d'un nodule polaire supérieur droit dont la tumorectomie a conclu à un néphroblastome de risque intermédiaire avec une exérèse complète. L'évolution clinique et radiologique étaient favorables avec reprise de la marche mais persistance tout de même d'un steppage bilatéral et d'une vessie neurologique. Après un recul de 2 ans, notre patient est en rémission complète de son néphroblastome bilatéral et sa fonction rénale est normale.

DISCUSSION

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est exceptionnellement associé à une souffrance neurologique médullaire. Les compressions médullaires d'origine tumorale chez l'enfant sont le plus souvent secondaires à un neuroblastome, un sarcome d'Ewing, un sarcome ostéogénique, un rhabdomyosarcome ou un à lymphome [1]. Le neuroblastome en sablier est la tumeur reconnue comme la plus pourvoyeuse de compressions médullaires

avec une fréquence de 13% dans l'expérience française publiée en 1996 et de 8% dans une étude américaine de 1991 [1]. Notre observation souligne l'importance d'un examen neurologique minutieux devant un enfant porteur d'une masse rétro-péritonéale quelle que soit son origine et sa nature afin de détecter précocement d'éventuelles anomalies cliniques et prévenir les séquelles neurologiques. Dans notre cas, l'enfant nous a été adressé tardivement au stade de paraplégie flasque. Les signes de compression médullaire les plus précoces chez l'enfant sont les lombalgies, la parésie des membres, les anomalies sensitives ou les dysfonctionnements sphinctériens [1].

Notre observation rappelle celle de Cojean et al. [1] dans laquelle le diagnostic de néphroblastome en sablier a été posé grâce à une biopsie percutanée chez un garçon de 2 mois dont l'examen neurologique montrait une paralysie flasque avec une atteinte sphinctérienne. Dans ce cas, la compression médullaire était due à la pénétration de la tumeur dans le trou de conjugaison intervertébral. Cependant, la plupart des publications à ce sujet ont révélé que les signes neurologiques survenaient dans un délai de quatre mois à neuf ans, témoignant du développement de métastases spinales [2]. Certains néphroblastomes extrarénaux rétro-péritonéaux sont à l'origine de compression médullaire directe, mais dans ces cas, un dysraphisme était associé comme décrit dans la série de Govender et al. [3] où le néphroblastome de localisation sacrée présentait une extension intrarachidienne extradurale par le biais d'une spina bifida occulta. Sur le plan thérapeutique, la chimiothérapie à base d'étoposide et carboplatine débutée en urgence dans notre observation a montré ses preuves puisqu'elle a permis la reprise de la marche. En effet ces vingt dernières années, la chimiothérapie instituée précocement a remplacé la laminectomie et la radiothérapie; en permettant la réduction rapide du bourgeon tumoral intracanalair et la récupération neurologique [4].

Habituellement la dexaméthasone à forte doses est associée à la chimiothérapie. La laminectomie en urgence garde sa place lorsque le déficit neurologique semble s'aggraver rapidement durant les premières heures d'hospitalisation, ce qui, en pratique clinique, est rare [1]. Les séquelles neurologiques sont observées en cas de retard diagnostique comme c'est le cas dans notre observation avec la persistance d'un steppage bilatéral. De même, dans l'observation de Cojean et al. [1], l'enfant a gardé un déficit moteur complet des racines S1 et partiel des racines L4 et L5 ainsi qu'un déficit sensitif S1, S3, S4, S5 complet avec une hypertonie anale nécessitant des lavements hebdomadaires. Le pronostic neurologique dépend en fait du délai diagnostique et de la rapidité d'institution de la chimiothérapie. Les séquelles neurologiques peuvent être irréversibles en cas de retard diagnostique et thérapeutique.

CONCLUSION

Cette observation souligne l'importance d'un examen neurologique minutieux devant tout enfant suspect de pathologie tumorale. Les signes fréquemment révélateurs de compression médullaire sont les rachialgies, le déficit sensitivomoteur et la dysfonction autonome. Ces signes doivent être précocement reconnus pour instaurer un traitement spécifique afin d'éviter les séquelles neurologiques irréversibles.

REFERENCES

- [1] Cojean N, Entz-Werle N, Eyer D, Becmeur F, Kehrl P, Marcellin L, et al. Néphroblastome en sablier : une cause inhabituelle de compression médullaire. *Arch Ped.* 2003;10 :1075-8.
- [2] Cohn SL, Hamre M, Kletzel M, Chou P, Radkowski MA. Intraspinal Wilms'tumor metastases. *Cancer.* 1994;73:2444-9.
- [3] Govender D, Hadley GP, Nadvi S, Donnellan R. Primary lumbosacral Wilms' tumor associated with occult spinal dysraphism. *Wirchows Arch.* 2000; 436:502-5.
- [4] Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. *Cancer.* 1996; 78:311-9.

Intoxication après ingestion du cannabis chez le nourrisson à propos de trois cas

Intoxication from accidental ingestion of cannabis : Analysis of three cases

Zayani. S ⁽¹⁾, Chouchane. C ⁽¹⁾, Besbes. H ⁽¹⁾, Hadj Salem. R ⁽¹⁾, Chouchane. S ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de pédiatrie générale, centre hospitalo universitaire Fattouma Bourguiba, 5000 Monastir, Tunisie. Faculté de médecine de Monastir. Université de Monastir

RÉSUMÉ

Les troubles aigus de la conscience sont un motif fréquent de consultation aux urgences pédiatriques. Outre les causes habituelles des troubles de la conscience notamment les infections neuro-méningées, les traumatismes crâniens, les causes métaboliques et les intoxications médicamenteuses et au monoxyde de carbone, les intoxications par le cannabis sont de plus en plus fréquentes dans le monde. Du fait de l'interdiction législative de la consommation du cannabis en Tunisie, les parents ne rapportent pas souvent la notion de consommation du cannabis ce qui peut retarder le diagnostic et indiquer plusieurs explorations para cliniques souvent inutiles. Donc il faut penser systématiquement à une intoxication par le cannabis surtout en dehors d'un contexte infectieux et traumatique évident. Nous rapportons 3 observations particulières de nourrissons amenés aux urgences pour trouble aigu de la conscience en rapport avec une intoxication accidentelle après ingestion du cannabis.

ABSTRACT

Acute disturbances of consciousness are a frequent reason for consultation in pediatric emergencies. In addition to the usual causes of consciousness disorders including neuro-meningeal infections, head trauma, metabolic causes, drug and carbon monoxide poisoning, cannabis poisoning is increasingly common in the world. Due to the legislative ban on the consumption of cannabis in Tunisia, parents often do not report the consumption of cannabis, which can delay the diagnosis and can lead to several, and often unnecessary para-clinical explorations. we must systematically think about cannabis poisoning, especially outside an obvious infectious and traumatic context. Thus, we report 3 particular cases of infants, brought to the emergency room for acute disorder of consciousness after accidental ingestion of cannabis.

Keys words : pediatric, intoxication, cannabis, consciousness disorders, dope.

INTRODUCTION

En Tunisie, la consommation du cannabis est illégale selon les textes de loi. Les effets d'une intoxication au cannabis sont mal connus chez l'enfant en particulier entre l'âge de un à quatre ans du fait du risque plus important d'intoxication accidentelle due à l'ingestion exploratoire. Nous rapportons 3 observations particulières d'intoxication après ingestion du cannabis chez le nourrisson.

Observation 1

Un nourrisson âgé de 21 mois, sans antécédents notables, hospitalisé pour trouble de la conscience d'installation aiguë. L'interrogatoire ne trouvait pas de notion de traumatisme crânien, ni de contagage viral. Le nourrisson était apyrétique, somnolent, avec

un regard fixe, et ne répondait pas aux stimulations verbales. Il n'existait pas d'autres signes associés notamment pas de mouvements anormaux. Les constantes hémodynamiques et respiratoires étaient normales pour son âge et l'examen abdominal, cardio-pulmonaire et cutané étaient sans particularités. Le regard était fixe, le contact était difficile et les réponses aux stimulations verbales et lumineuses étaient limitées. Les pupilles étaient en position intermédiaire et faiblement réflexives. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs et le réflexe cutanéoplantaire était en flexion. Il n'y avait pas de signe de focalisation ni d'atteinte des paires crâniennes. Les examens complémentaires de première intention (hémogramme, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique et TDM cérébrale)

Auteur correspondant :

Dr Zayani seyfeddine

Mail : zayani.seyfeddine@gmail.com

ont éliminé les causes habituelles de trouble de la conscience du nourrisson. Le bilan toxicologique a montré l'absence de benzodiazépines, d'antidépresseurs tricycliques, de barbituriques et des drogues stupéfiantes du type opiacés, cocaïne et amphétamines, mais avait trouvé des métabolites de cannabis à une concentration urinaire supérieure à 50 ng/ml. La prise en charge a consisté en un monitoring cardiorespiratoire continu, associé à une surveillance neurologique et une hydratation par voie intraveineuse pendant 24 heures. Les troubles de la conscience ont persisté 3 heures puis suivis par une phase d'agitation et d'irritabilité pendant 5 heures. Le nourrisson a retrouvé par la suite un état neurologique normal. Un entretien avec les parents a été fait par le délégué à la protection de l'enfance.

Observation 2

Un nourrisson âgé de 16 mois sans antécédents pathologiques notables était admis au service de pédiatrie pour troubles de la conscience et hypotonie d'installation aiguë. A l'interrogatoire il n'y avait pas de traumatisme crânien, pas de médicaments toxiques à la portée du nourrisson. A l'examen il était somnolent, le score de Glasgow pédiatrique était à 10/15, il avait un regard figé et ne répondait pas aux stimulations auditives. Il avait une température à 36,9°C et un état hémodynamique et respiratoire normaux. Les pupilles étaient en position intermédiaires réfléchives, les réflexes ostéo-tendineux et le réflexe cutané-plantaire étaient normaux. La fontanelle antérieure était normo-tendue. L'hypotonie axiale était franche avec une hypotonie périphérique fluctuante. Il n'y avait pas de signe de localisation, et l'examen des paires crâniennes était sans anomalies. Les examens complémentaires (hémogramme, bilan hépatique, bilan rénal et la créatine phosphokinase) étaient normaux. La tomodensitométrie cérébrale et l'analyse du liquide céphalorachidien étaient normales. Le bilan toxicologique a montré un taux élevé dans les urines des métabolites de cannabis (2358 ng/ml). La prise en charge était symptomatique avec une hydratation intraveineuse et une surveillance des paramètres hémodynamiques et de l'état neurologique. L'évolution était favorable au bout de 24 heures avec reprise d'un état neurologique normal. Un entretien avec les parents a été fait par le délégué à la protection de l'enfance.

Observation 3

Un nourrisson âgé de 21 mois, sans antécédents pathologiques notables était amené aux urgences pédiatriques pour ingestion d'un morceau de cannabis. Le nourrisson était somnolent, apathique, et avait un regard fixe. Il n'existait pas d'autres signes associés, pas de fièvre, pas de mouvements anormaux ni de perte du contact. A l'examen neurologique le nourrisson était somnolent, ayant un regard fixe, des réflexes ostéo-tendineux vifs et un réflexe cutané-plantaire en flexion. Il n'existait pas de signes de localisation et l'examen des paires crâniennes

était normal. Par ailleurs il existait une hyperhémie conjonctivale sans conjonctivite associée. Le bilan sanguin n'avait pas montré des troubles ioniques ni d'anomalies à l'hémogramme. Le bilan toxicologique a confirmé le diagnostic en montrant un taux élevé des métabolites de cannabis dans les urines. La prise en charge a consisté en un monitoring cardiorespiratoire continu, associé à une surveillance neurologique et une hydratation par voie intraveineuse pendant 24 heures. L'évolution était favorable avec amélioration de l'état de conscience et l'examen neurologique était normal après 12 heures d'hospitalisation. Un entretien avec les parents a été fait par le délégué à la protection de l'enfance.

DISCUSSION

Le cannabis est une substance chimique extraite d'une résine provenant des feuilles et des fleurs de cannabis sativa. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cannabis est la substance illicite la plus cultivée, donnant lieu à un abus le plus fréquent et dont le trafic est le plus important, approximativement 192 millions de personnes ont consommé au moins une fois du cannabis en 2016 [1]. Le nombre de composés identifiés dans les plantes de cannabis dépasse les 500 dont les principaux métabolites actifs sont delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD), le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC) qui est le précurseur des trois composés précédents, et le cannabinol (CBN), produit de transformation du THC [2]. Le THC pris par voie orale, qui est la voie d'intoxication la plus probable chez le nourrisson [3], a une biodisponibilité allant de 5 à 20 % [4]. Elle est inférieure à la voie inhalée en raison de la dégradation par l'acidité gastrique et de l'effet du premier passage hépatique [5]. La concentration maximale du THC administré par voie orale est différée par rapport à une administration par voie inhalée et est atteinte en 1 à 3 heures [6]. Les concentrations sanguines maximales de THC n'atteignent que 10 % de celles obtenues en fumant des doses équivalentes [7]. Le transport plasmatique du THC plasmatique est assuré, du fait de sa grande lipophilie, par les lipoprotéines et dans une moindre proportion par l'albumine [8]. Le THC va rapidement atteindre les tissus richement vascularisés à savoir le cerveau, les poumons et le foie, ainsi la forte fixation tissulaire et le métabolisme hépatique sont à l'origine d'une diminution rapide des taux de THC après administration. Le cerveau et le tissu adipeux sont les deux principaux lieux de stockage du THC. Son métabolisme se fait principalement au niveau du foie par hydroxylation et oxydation microsomaux. La demi-vie du THC est de 25 heures et celle du THC-OH est de 22 heures. Son élimination est essentiellement fécale (65 à 80%) et à un moindre degré urinaire (20 à 35%) [9]. La durée des symptômes est habituellement de l'ordre de 6 à 8 heures le plus souvent, jusqu'à 24 heures, ce qui était le cas dans nos observations. Les dérivés cannabinoïdes urinaires restent détectables plusieurs jours (jusqu'à 12 jours) après la prise de can-

nabis [3], dans la deuxième observation les dérivés cannabinoïdes urinaires étaient détectables après 48 heures de l'intoxication. La symptomatologie de nos patients correspond à celle décrite dans la littérature [10, 11, 12]. Les symptômes neurologiques sont le plus souvent au premier plan chez l'enfant à savoir une hypotonie et une somnolence [3, 12] qui peut aller jusqu'au coma [11]. Il peut y avoir une alternance avec des phases d'agitation, confusion et des troubles de comportement. Parfois sont observés un tremblement, une ataxie ou une hypothermie [10, 12]. Rarement ont été décrites des convulsions. Outre les signes neurologiques, l'enfant peut avoir une tachycardie (plus rarement une bradycardie), une bradypnée voire des apnées ou une hyperhémie conjonctivale. Le tableau clinique de l'enfant diffère de celui de l'adulte par deux points fondamentaux : sa gravité et sa voie d'intoxication. En effet les convulsions, les apnées et le coma n'ont été rapportés chez l'adulte que dans des très fortes intoxications [13]. Si la voie d'intoxication la plus fréquente chez l'adulte est la voie inhalée, l'ingestion est de loin la voie d'intoxication par le cannabis la plus fréquente chez l'enfant [3]. Le diagnostic cependant est plus difficile à suspecter chez l'enfant. En effet, l'intoxication n'est pas toujours signalée par les parents. Il leur est difficile de désigner le cannabis car il s'agit d'une substance illégale en Tunisie. L'absence de la notion d'intoxication au cannabis, peut indiquer des examens complémentaires inutiles et non dénués de risque (bilan biologique, ponction lombaire, scanner cérébral...) pour chercher les principales étiologies de troubles neurologiques chez les enfants (traumatique, infectieuse, métabolique). L'intoxication a lieu le plus souvent à domicile de l'enfant et le produit appartenant généralement aux parents ou à l'entourage [3]. L'intoxication au cannabis doit être évoquée devant tout trouble neurologique d'installation aiguë apparu chez un enfant sans antécédents pathologiques. La question doit être posée clairement aux parents et l'interrogatoire doit être repris plusieurs fois. La recherche de dérivés cannabinoïdes dans les urines doit être réalisée devant un tel tableau et on doit l'inclure dans le dépistage systématique des suspicions d'intoxications en pédiatrie devant l'augmentation de l'incidence d'intoxication au cannabis chez les enfants dans le monde [1]. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge est symptomatique : transfert en unité de réanimation ou de soins intensifs, hydratation, monitoring cardio-circulatoire et respiratoire, surveillance de l'état neurologique et assistance respiratoire si besoin. Le lavage gastrique et l'administration de charbon activé à la dose de 1g/kg dans l'heure suivant l'ingestion pourraient être bénéfiques compte tenu de l'existence d'un cycle entéro-hépatique mais il n'existe aucune donnée de confirmation dans la littérature. Le Flumazénil a été utilisé dans certains cas comme antidote à la dose de 0,2mg en 1 ou 2 injections à 3 min d'intervalle [14,15] cependant leur efficacité est discutée. A notre connaissance, aucun décès consécutif à une intoxi-

cation accidentelle au cannabis n'a été décrit dans la littérature. Enfin, il est absolument nécessaire d'organiser, dans les suites, un suivi médico-social de ces enfants et de leur famille afin d'éviter les récives par des mesures préventives et éducatives.

CONCLUSION

L'intoxication au cannabis n'est pas rare en pédiatrie. Elle doit être systématiquement évoquée devant des troubles neurologiques isolés chez un enfant bien portant auparavant. L'ingestion de cannabis comporte chez le nourrisson un risque vital en raison des troubles respiratoires et neurologiques qu'elle occasionne, ce qui justifie l'hospitalisation systématique et la surveillance des paramètres respiratoires et neurologiques pendant au moins 24 heures. Un traitement symptomatique est souvent suffisant dans la prise en charge. Un suivi médico-social est recommandé afin d'éviter les récives.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

REFERENCES

- [1] United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2018. Booklet 1 ;11 Disponible sur internet : URL : https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EX-SUM.pdf. Consulté le 02.03.2021.
- [2] Calvi L, Pentimalli D, Panseri S et al. Comprehensive quality evaluation of medical Cannabis sativa L. inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS (Q exactive orbitrap®) approach. J Pharm Biomed Anal. 2018;150: 208-19.
- [3] Fabresse N, Becam J, Carrara L et al. Cannabinoids and therapeutics. Toxicol. Anal. et Clin. 2019;31:153-72.
- [4] Spadari M, Glaizal M, Tichadou L, et al. Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant : expérience du centre antipoison de Marseille. Press Med 2009;38:1563-7.
- [5] Agurell S, Halldin M, Lindgren JE et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacol Rev 1996;38:21-43.
- [6] Weinberg D, Lande A, Hilton N, et al. Intoxication from accidental marijuana ingestion. Pediatrics 1983;71:848-50.
- [7] Ménétrey A, Augsburg M, Favratet B et al. Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg delta9-THC. J

Anal Toxicol 2005;29:327-38.

- [8] Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet. 2003;42:327-60.
- [9] Wall ME, Sadler BM, Brine D et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. Clin Pharmacol Ther. 1983;34:352-63.
- [10] Gruber AJ, Pope Jr HG. Marijuana use among adolescents. Pediatr Clin North A. 2002;49:389-413.
- [11] Macnab A, Anderson E, Susak L. Ingestion of cannabis: a cause of coma in children. Pediatr Emerg Care. 1989;5:238-9.
- [12] Patissier C, Akdhar M, Manin C et al. A propos de 8 cas d'intoxication accidentelle au cannabis chez des nourrissons. Arch Pediatr. 2015;22:43-6.
- [13] Pettinger C, Duggan MB, Forrest AR. Black stuff and babies. Accidental ingestion of cannabis resin. Med Sci Law 1988;28:310-1.
- [14] Rubio F, Quintero S, Hernandez A, et al. Flumazenil for coma reversal in children after cannabis. Lancet 1993;341:1028-9.
- [15] Mathieu G et al, Potential interest of flumazenil in accidental cannabis pediatric poisoning: A case report. Toxicol. Anal. et Clin. 2016;28:139-42.

Une Pancréatite aigue révélant une infection au SARS-COV-2 : A propos d'un cas

Guedri. R ^(1,2), Jendoubi. J ^(1,2), Glai. M ^(1,2), Essaddam. L ^(1,2), Matoussi. N ^(1,2)
Fitouri. Z ^(1,2), Ben Becher. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, urgences et consultations-Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Faculté de Médecine de Tunis-Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

L'un des défis majeurs actuellement est de comprendre la pathogénie l'infection au SARS-COV-2, un virus aux manifestations cliniques multiples qui, outre les manifestations respiratoires, a été incriminé dans d'authentique pancréatite aigue. Les éléments conditionnant le pronostic de cette infection sont de plus en plus identifiés.

Nous rapportons l'observation d'un garçon de 13 ans, présentant un syndrome métabolique, hospitalisé dans un tableau d'acidocétose diabétique révélatrice d'une pancréatite aigüe d'origine non biliaire. Il a développé un syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère nécessitant son transfert en réanimation. L'évolution était favorable mais le patient a gardé une hyperglycémie nécessitant sa mise sous insulinothérapie.

Au bout de 2 semaines, il a été hospitalisé une deuxième fois pour une symptomatologie faite de vomissements incoercibles, d'épigastralgies et de dyspnée évoluant dans contexte fébrile. L'interrogatoire a révélé la notion d'épisodes fébriles, de toux sèche, et d'anosmie avec un contact étroit avec un cas confirmé d'une infection SAS-COV2. Le diagnostic, de pancréatite aigüe non biliaire secondaire à une infection au SARS-COV-2, a été retenu.

Une attention particulière aux symptômes gastro-intestinaux chez les patients atteints de COVID-19, notamment chez ceux qui présentent un syndrome métabolique, est nécessaire afin de diagnostiquer à temps une éventuelle pancréatite.

Mots clés : Covid 19, pancréatite aigüe, acidocétose diabétique, syndrome métabolique, obésité morbide, enfant.

ABSTRACT

One of the major challenges today is to understand the pathogenesis of infection with SARS-COV-2. In fact, SARS-COV-2 infection has several clinical features. It can affect the gastrointestinal tract. Indeed, pancreatitis may be secondary to this infection. The elements conditioning the prognosis of this infection are increasingly identified.

A 13-year-old male patient, suffering from morbid obesity, was admitted to the emergency room with a diabetic ketoacidosis revealing an acute pancreatitis of non-biliary origin.

The outcome was favorable but the patient maintained hyperglycemia requiring insulin therapy.

The patient was readmitted 2 weeks later, for the same symptomatology made up of incoercible vomiting, epigastralgia and dyspnea progressing in a feverish context this time. Note that the patient presented with feverish peaks, a dry cough, anosmia and a close contact with a case of SARS-COV-2 infection.

The diagnosis of an acute non-biliary pancreatitis associated with diabetic ketoacidosis and SARS-COV-2 infection was made.

Special attention to gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19, especially in those with metabolic syndrome, is necessary in order to diagnose possible pancreatitis in time.

Keys words : Covid 19, acute pancreatitis, diabetic ketoacidosis, metabolic syndrome, morbid obesity, child

INTRODUCTION

La COVID-19 a été associée à une myriade de symptômes y compris les manifestations gastro-intestinales. Récemment, les études ont rapporté la coexistence d'infection au COVID-19 et l'élévation des enzymes pancréatiques. En effet plusieurs cas rapportés ont suggéré l'imputabilité de l'infection au SARS-COV-2 dans la survenue de pancréatite aigue. Par ailleurs, il a été bien démontré que le syndrome métabolique constitue un élément de mauvais pronostic lors de l'infection par le SARS-COV-2. Nous rapportons le cas d'un enfant atteint d'un syndrome métabolique avec une obésité morbide ayant présenté une infection au SARS-COV-2 révélant une pancréatite aigüe.

OBSERVATION

Il s'agit d'un enfant âgé de 13 ans de sexe masculin, admis aux urgences pour des épigastralgies intenses associées à des vomissements. A l'examen, il était apyrétique. Il avait une obésité morbide (BMI=46), un acanthosis nigricans au niveau de la base du cou. Il avait une polypnée superficielle avec une halène acidotique. La tension artérielle était normale. Le diagnostic d'acidocétose diabétique a été posé devant une hyperglycémie associée à une acidose métabolique avec un pH=7,26 et HCO₃⁻=10. Il a été pris en charge selon le protocole d'insulinothérapie intraveineuse comme acidocétose diabétique. L'évolution était favorable au bout de quelques heures. Toutefois, l'enfant a gardé des douleurs épigastriques intenses justifiant un dosage de la lipasémie qui est revenue élevée à 3040 UI/L. Le diagnostic de pancréatite aigue a été alors suspecté. L'échographie abdominale a montré un aspect de pancréatite aigüe nécrosante avec nécrose étendue du pancréas et collections confluentes en voie d'organisation para rénale antérieure et de l'arrière cavité des épiploons. Il avait également une stéatose hépatique. Le scanner abdominal a montré un pancréas tuméfié associé à une importante infiltration de la graisse environnante. Il y avait un défaut de rehaussement corporéo-caudal et des coulées de nécrose au niveau de la racine du mésentère, de l'arrière cavité des épiploons, péri splénique, en regard du fascia para rénal gauche et des gouttières pariéto coliques. La vésicule biliaire était non distendue alithiasique à paroi fine. Le diagnostic d'une pancréatite aigüe stade E a été retenu. L'enquête étiologique était négative. Seul le syndrome métabolique a été considéré comme étant un facteur précipitant de cet épisode de pancréatite. L'évolution initiale s'est faite vers l'aggravation clinico-biologique avec l'installation d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique responsable d'une défaillance multi viscérale (respiratoire, métabolique et rénale). Le patient a été transféré au service de réanimation pour un complément de prise en charge. Il a gardé un diabète secondaire nécessitant sa mise sous insulinothérapie. Au bout

de deux semaines, l'enfant a été hospitalisé de nouveau pour une récurrence de la même symptomatologie. Il avait des vomissements incoercibles, des épigastralgies et une dyspnée évoluant dans un contexte fébrile. L'interrogatoire a révélé la notion d'une infection SARS-COV-2 confirmée et évolutive chez la mère et d'une anosmie récente chez l'enfant. A l'examen physique, l'enfant avait une hypertension artérielle à 160/90 mmHg. A la biologie, il avait une acidocétose diabétique avec à la gazométrie un pH à 7,05, HCO₃⁻ à 3. La lipasémie était élevée avec un taux à 546 UI/L sans cytololyse hépatique associée (ASAT/ALAT à 52/28 UI/l).

Une Rt -PCR nasopharyngée a été pratiquée et revenue positive au SARS-COV2. Ainsi le diagnostic d'une pancréatite aigue secondaire à une infection Covid-19 a été retenu. Le principal élément de mauvais pronostic chez notre patient était le syndrome métabolique (obésité, HTA et diabète). Sur le plan thérapeutique, l'enfant a été mis ainsi sous antibiotique, vitaminothérapie et HBPM avec une évolution partiellement favorable. En effet, devant la persistance des épigastralgies et l'apparition d'une intolérance digestive totale, une complication a été suspectée. L'échographie abdominale de contrôle a montré un foie de surcharge métabolique, une vésicule biliaire non distendue, à paroi fine et à contenu liquidien non lithiasique sans dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques ainsi qu'une volumineuse nécrose organisée intra et péri pancréatique faite de multiples logettes.

La TDM abdominale a confirmé l'aspect du foie de surcharge métabolique, ainsi que la nécrose pancréatique corporéo-caudale qui était bien organisée occupant l'arrière cavité des épiploons et refoulant l'estomac. Elle se ramifie en multiples logettes (figure 1) avec en particulier un aspect de faux anévrisme de l'artère splénique (figure2).



Figure 1 : Aspect de faux anévrisme de l'artère splénique

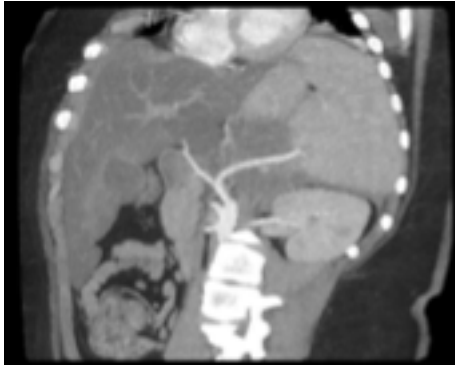


Figure 2 : Nécrose organisée pancréatique

Il y avait un aspect de thrombose chronique de la veine splénique avec circulation veineuse collatérale péri-splénique et péri-gastrique. Les coupes thoraciques ont montré des condensations pulmonaires basales bilatérales avec un épanchement pleural liquidien minime à gauche. La prise en charge du faux anévrysme nécessitait un acte opératoire qui a été différé jusqu'à la régression de la nécrose organisée. L'évolution était marquée par l'équilibration des chiffres glycémiques sous insulinothérapie. Le régime a été réintroduit avec une bonne tolérance.

DISCUSSION

Initialement considéré comme un agent pathogène des voies respiratoires, le SARS-COV2 a été identifié dans de nombreux autres tissus, tels que le système cardiovasculaire, rénal et gastro-intestinal [1-2]. En effet, il pénètre dans les cellules hôtes via sa protéine de pointe (S) qui se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). L'expression de l'ACE2 dans le tractus gastro-intestinal lors d'une infection par le SARS-COV-2 conduit à un dérèglement du système digestif [3]. Des symptômes tels que les nausées, les vomissements et la diarrhée ont été fréquemment décrits. Une élévation des taux sanguins des enzymes pancréatiques ont été retrouvés suggérant ainsi une atteinte pancréatique [4].

Il est bien connu actuellement que divers agents infectieux, en particulier les virus, sont responsables d'environ 10% des cas de pancréatite aiguë. Tels que les oreillons, le cytomégalovirus, hépatite A/B, Epstein Barr virus, coxsackie virus et la grippe [5-6]. Par conséquent, il serait probable que le SARS-COV-2 en soit également l'une des causes.

En effet, dans une étude publiée par Schepis et al, l'ARN du SARS-COV-2 a été détecté dans un échantillon de pseudo kyste pancréatique confirmant l'implication pancréatique lors du COVID-19 [4]. Toutefois, d'autres auteurs suggèrent que l'on ne peut pas savoir jusqu'à présent si la pancréatite aiguë secondaire au COVID-19 est due à l'effet cytopathique direct des répliquations virales locales ou plutôt à un effet indirect à travers une réponse immunitaire nocive générée par le virus [7].

Plusieurs cas de pancréatite chez des patients atteints de COVID-19 ont été rapportés sous forme de case reports. Gonzalo-Voltas et al ont rapporté

un cas de pancréatite en Espagne sans facteurs de risque associés [6]. Brikman et al, ont rapporté le cas d'un patient atteint de pneumonie à COVID-19 qui a développé une pancréatite aiguë 14 jours après son admission. Le patient n'avait pas d'antécédents de pancréatite, de calculs biliaires ou de consommation d'alcool [7]. Une autre observation qui a été rapportée dans la littérature est celle d'un patient ayant développé une pancréatite au 11e jour succédant à une infection COVID-19. Plusieurs autres cas similaires ont été récemment publiés [7]. Certains auteurs se sont intéressés aux caractéristiques des patients susceptibles de développer une pancréatite secondaire au COVID-19. Ils suggèrent qu'une combinaison de sexe masculin, de douleurs abdominales, d'inflammation pancréatico-duodénale avec stéatose à l'imagerie et de syndrome métabolique (obésité, HTA et diabète,) représente un groupe de patients chez qui le pancréas endocrinien est particulièrement vulnérable.

Le récepteur ACE2 est fortement exprimé dans les cellules des îlots pancréatiques, par conséquent, l'infection par le SARS-COV-2 peut endommager les îlots de Langerhans entraînant ainsi un diabète aigu [8]. Des perturbations de la glycémie ont été déjà observées avec le SARS-COV-2 et peuvent modifier le pronostic de la maladie. En effet, le diabète et l'hyperglycémie étaient des facteurs prédictifs indépendants de mortalité et de morbidité chez les patients atteints d'infection COVID-19 [9].

De même, le COVID-19 peut induire un diabète d'apparition aiguë et précipiter l'acidocétose diabétique chez certaines personnes sans antécédent de diabète [9]. Une observation a été récemment publiée d'un enfant ayant une pancréatite aiguë avec un syndrome inflammatoire multi systémique. La pancréatite a été initialement considérée comme en rapport avec une infection au SARS-COV, mais elle était la première manifestation révélatrice de ce syndrome multi systémique [10].

Au cours de son hospitalisation, notre patient a reçu plusieurs médicaments ayant comme effets secondaires possibles la survenue d'une pancréatite. Il s'agissait de l'oméprazole, le paracétamol et la cefotaxime. Par conséquent, la pancréatite d'origine médicamenteuse a été initialement envisagée. De même, le syndrome métabolique qu'avait notre patient a été incriminé essentiellement devant la négativité de l'enquête étiologique initiale. La révélation à l'interrogatoire de la notion de contagé Covid-19, a motivé la réalisation d'une RT-PCR confirmant ainsi le diagnostic étiologique.

Ainsi, le deuxième dilemme était la cause de l'acidocétose diabétique sans hypertriglycéridémie associée. Serait-elle la cause ou la conséquence de la pancréatite aiguë chez notre patient. L'infection par le SARS-COV-2 en est-elle la cause d'autant plus que l'imputabilité du SARS-COV-2 dans la survenue du diabète est actuellement bien expliquée. Le syndrome métabolique, connu comme étant un facteur aggravant le pronostic de l'infection Covid 19,

expliquait en partie la sévérité du tableau clinique de notre patient.

Par ailleurs, l'aspect de thrombose chronique de la veine splénique ne pouvant être expliqué par la pancréatite aiguë, serait probablement secondaire aux complications thromboemboliques bien décrites au cours de l'infection COVID-19.

Bien que la causalité ne puisse être établie avec certitude, nous pensons que la pancréatite induite par le COVID-19 doit être prise en compte. Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'impact de ce virus sur le pancréas et la physiopathologie sous-jacente et de déterminer ces caractéristiques chez l'enfant.

CONCLUSION

Le SARS-COV-2 semble avoir un certain tropisme pour le pancréas : les cellules (exocrines et endocrines), provoquant une pancréatite aiguë. Une attention particulière aux symptômes gastro-intestinaux chez les patients atteints de COVID-19, et penser à la COVID-19 chez les patients avec des signes digestifs évoquant une pancréatite. En effet, un diagnostic précoce est le seul garant d'une prise en charge adéquate et d'une meilleure gestion des répercussions systémiques, telles que le SIRS, afin de diminuer la mortalité due au SARS-COV-2.

REFERENCES

- [1] KP, Patel KPA, Vunnam RR, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;128:104386
- [2] Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159:367-70,
- [3] Schepis T, Larghi A, Papa A, et al. SARS-CoV2 RNA detection in a pancreatic pseudocyst sample. *Pancreatology*. 2020 ; 20:1011-2
- [4] Liu F, Long X, Zhang B et al: ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020; 18(9): 2128-30.e2
- [5] Gonzalo-Voltas A, Fernández-Pérez-Torres CU, Baena-Díez JM. [Acute pancreatitis in a patient with COVID-19 infection]. *Med Clin* 2020; 155:183-4.
- [6] Lakshmana S, Malik A. Acute pancreatitis in mild COVID-19 infection. *Cureus* 2020 ;12 :e9886.
- [7] Brikman S, Denysova V, Menzal H, et al Acute pancreatitis in a 61-year-old man with COVID- 19. *CMAJ* 2020; 192:E858-9.
- [8] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS, coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 ; 47:193-9
- [9] Mohammad Shafi Kuchay*, Pavan Kumar Reddy, Sakshi Gagneja, Anu Mathew, Sunil Kumar Mishra Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19 *Diab & Meta Synd*
- [10] Stevens JP, Brownell JN, Freeman AJ, et al. COVID-19-Associated multisystem inflammatory syndrome in children presenting as acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:669

Insuffisance pancréatique exocrine : une variante pancréatique du syndrome du Carmi ?

Exocrine pancreatic insufficiency : a pancreatic variant of Carmi syndrome ?

Daadaa. N ^(1,3), Youssef. S ^(1,3), Gannouni. S ^(2,3), Doss. N ^(1,3), Dhaoui. MR ^(1,3)

⁽¹⁾ Service de dermatologie, Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Monfleury 1008, Tunis

⁽²⁾ Service de pédiatrie, Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Monfleury 1008, Tunis.

⁽³⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

RÉSUMÉ

Introduction : Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ) sont des génodermatoses rares dues à un clivage de la jonction dermo-épidermique au niveau de la lamina lucida. À côté de l'atteinte cutanée, des atteintes muqueuses peuvent se voir en particulier au niveau de la conjonctive, la cavité buccale, le larynx, l'œsophage et du tractus urinaire. Une atteinte des organes profonds et en particulier du pancréas n'a pas été rapportée dans la littérature. Nous rapportons le cas d'un enfant atteint d'une EBJ associée à une insuffisance pancréatique exocrine.

Observation : Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans, issu d'un mariage consanguin de 1er degré, suivi pour EBJ dès la première semaine de vie. À l'âge de 2 ans, il a présenté une diarrhée chronique avec une hypotrophie en rapport avec une insuffisance pancréatique exocrine. Une mucoviscidose a été suspectée mais le test à la sueur était négatif. Un traitement à base d'extraits pancréatiques avait permis d'obtenir une nette amélioration clinique et biologique et une meilleure croissance staturo-pondérale.

Il présentait aussi une atteinte de tractus urinaire se manifestant par des infections urinaires à répétition et un abcès urétral post-circumcision.

Conclusion : Notre observation est originale du fait qu'elle décrit une nouvelle association de l'EBJ, de l'atteinte du tractus urinaire et de l'insuffisance pancréatique exocrine. Cette atteinte viscérale, était responsable d'une hypotrophie et d'une dénutrition qui a bien évolué sous extraits pancréatiques d'où l'importance de rechercher les atteintes viscérales associées aux épidermolyses bulleuses héréditaires pouvant conditionner le pronostic vital et fonctionnel comme l'atteinte pancréatique et urinaire.

Mots clés : Epidermolyse bulleuse jonctionnelle, atteinte du tractus urinaire, insuffisance pancréatique exocrine.

ABSTRACT

Introduction : Junctional epidermolysis bullosa is a common genodermatosis due to a cleavage within the lamina lucida of the dermal-epidermal junction. In non-lethal forms, besides skin lesions, mucosal involvement can be seen particularly in the conjunctiva, the oral cavity, the larynx, the esophagus and the urinary tract. Deep organ involvement, particularly pancreas, has not been reported in the literature. We report the case of a child with junctional epidermolysis bullosa associated with exocrine pancreatic insufficiency.

Case report: We report the case of a three-year-old boy, with first-degree consanguineous parents from a consanguineous marriage, followed for junctional epidermolysis bullosa from the first week of life. At the age of two, he developed chronic diarrhea with hypotrophy related to exocrine pancreatic insufficiency. Cystic fibrosis was suspected but sweat test was negative. Treatment with pancreatic extracts resulted in a marked clinical and biological improvement and in a better growth in weight and height.

He presented also urinary tract involvement with repeated urinary infections and urethral abscess developed after ritual circumcision.

Key words : Junctional epidermolysis bullosa, urinary tract involvement, exocrine pancreatic insufficiency.

Auteur correspondant :

Dr Daadaa Najla

Mail : daadaanajla1990@gmail.com

INTRODUCTION

Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ) sont des génodermatoses rares, transmises selon un mode autosomique récessif, caractérisées par des décollements de la jonction dermo-épidermique se situant au sein de la lamina lucida [1,2]. Dans les formes non létales; à côté de l'atteinte cutanée caractérisée par une fragilité cutanée, des bulles et une atrophie cutanée, des atteintes muqueuses peuvent se voir en particulier au niveau de la conjonctive, la cavité buccale, le larynx, l'œsophage et du tractus urinaire [3]. Une atteinte des organes profonds et en particulier du pancréas n'a jamais été rapportée dans la littérature. Nous rapportons une observation originale d'un enfant atteint d'une EBJ associée à une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et à une atteinte du tractus urinaire.

OBSERVATION

Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans et 4 mois issu d'un mariage consanguin de 1er degré et aux antécédents familiaux de diabète insulinodépendant chez le père. La maladie bulleuse est apparue dès la première semaine de vie avec apparition spontanée de bulles tendues parfois hémorragiques au niveau de la face, des oreilles, du tronc, des oreilles, des mains et des pieds laissant place à une hypopigmentation associées à des dystrophies unguéales (figure 1a, b et c).



Figure 1a : Bulle tendue à contenu clair.



Figure 1b : Multiples plaques hypochromiques de la main gauche avec une onychodystrophie.



Figure 1c: Large plaque érosive post-bulleuse du talon droit.

L'étude génétique a conclu à une épidermolyse bulleuse jonctionnelle héréditaire.

A l'âge de deux ans cet enfant a été hospitalisé en service de pédiatrie pour une symptomatologie faite de diarrhée chronique, retard staturo-pondéral majeur et d'œdèmes des membres inférieurs, avec à la biologie un syndrome carenciel et une importante hypo protidémie. Devant ce tableau une maladie coéliqua a été évoquée en premier lieu. Ce diagnostic a été récusé devant la négativité des anticorps anti-transglutaminases tissulaires et anti-gliadine, une biopsie duodénale normale, et l'absence d'amélioration sous régime sans gluten. Une insuffisance pancréatique exocrine a été évoquée devant le caractère gras de la diarrhée et surtout la présence d'une stéatorrhée importante. Une mucoviscidose a été suspectée mais le test à la sueur était négatif. L'enfant a été mis sous supplémentation en enzymes pancréatiques et l'évolution a été favorable marquée par une nette amélioration clinique et biologique et surtout une meilleure croissance staturo-pondérale.

Ce patient présentait également une atteinte du tractus urinaire marquée par des infections urinaires à répétition et un abcès urétral compliquant une circoncision.

DISCUSSION

La peau, le tube digestif et le système urinaire partagent en commun des pathologies résultant probablement des déficits génétiques touchant des molécules présentes dans chacun de ces organes tels que le collagène XVII, la laminine 332, l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, l'intégrine $\alpha 3$ et le CD151 [1]. Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles en représentent un excellent exemple. C'est un groupe hétérogène de maladies bulleuses héréditaires caractérisées par un décollement dermo-épidermique au sein d'une zone de la membrane basale appelée la lamina lucida lié à des mutations affectant la laminine-5 (ou laminine 332), l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, ou le collagène XVII [2]. La classification des EBJ reposant initialement sur des éléments cliniques et ultrastructuraux, intègre actuellement les données de la biologie moléculaire. Plusieurs formes cliniques sont décrites: l'EBJ sévère d'Herliz de transmission autosomique récessive, l'EBJ intermédiaire de transmission autosomique récessive, l'EBJ généralisée atrophique bénigne, l'EBJ Lateonset, l'EBJ localisée, inversée, le LOC syndrome (forme oculo-laryngée et cutanée) et le Carmi syndrome (EBJ et atrésie du pylore) de transmission autosomique récessive [3].

Au cours des formes non létales, le pronostic semble être dominé non pas par l'atteinte cutanée mais plutôt par les atteintes viscérales associées. L'atteinte du tractus urinaire au cours des EBJ a été rapportée dans quelques cas de la littérature [4,5]. L'association EBJ-atrésie pylorique (syndrome de Carmi), de transmission autosomique récessive, parfois complétée d'une aplasie cutanée (syndrome de Bart), est bien connue [6]. Ce syndrome a été également décrit avec diverses atteintes urinaires de gravité variable comportant une insuffisance rénale, une néphropathie, une hydronéphrose, une sténose ou obstruction de la jonction urétéro-vésicale ou des infections urinaires récurrentes. Il est dû à une fragilité des épithéliums stratifiés et simples secondaire à une mutation des gènes ITGA6 et ITGB4 codant pour une des sous-unités de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, récepteur cellulaire de la laminine 332 [7]. Dans notre observation, l'enfant présentait probablement une atteinte du tractus urinaire se manifestant par des infections urinaires à répétition et un abcès urétral compliquant la circoncision, situation déjà rapportée dans la littérature [8].

L'insuffisance pancréatique exocrine est rare chez l'enfant. Elle se définit comme une réduction de la quantité ou de l'activité des enzymes pancréatiques se traduisant cliniquement par une diarrhée chronique, un syndrome de malabsorption et un retard staturo-pondéral. La confirmation diagnostique, basée autrefois sur la présence d'une stéatorrhée (supérieure à 4-5g / 24 h chez un enfant de deux à dix ans) et par un déficit enzymatique objectivé par un tubage pancréatique sous stimulation, se fait actuellement par le dosage de l'élastase-1 fécale. Cette affection peut être en rapport avec une

mucoviscidose, un syndrome de Shwachman-Diamond, un syndrome de Johnson-Blizzard, un syndrome de Pearson [9] ou avec un déficit congénital en lipase ou en cholipase qui est beaucoup plus rare [10].

A notre connaissance, une association avec une EBJ et à une atteinte du tractus urinaire n'a jamais été décrite. Il s'agit très probablement d'une variante pancréatique de syndrome de Carmi à l'instar de la variante intestinale décrite par Salvestrini et al [11]. La survenue concomitante d'une atteinte cutanée, urinaire et digestive à type d'insuffisance pancréatique exocrine chez notre patient, serait la conséquence des mutations touchant les gènes codant les sous-unités de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$. L'insuffisance pancréatique pourrait être expliquée par une sténose des canaux excréteurs due au tissu de granulation ou à la fibrose cicatricielle compliquant le clivage de la muqueuse pancréatique.

CONCLUSION

Notre observation est originale du fait qu'elle décrit une nouvelle association de l'EBJ à une atteinte du tractus urinaire et une insuffisance pancréatique exocrine. Cette atteinte viscérale, était responsable d'un retard staturo-pondéral et d'une malnutrition protéino-calorique sévère qui a bien évolué sous extraits pancréatiques. Ainsi, il ressort qu'au cours des épidermolyses bulleuses héréditaires une attention particulière doit être accordée à la recherche d'atteintes viscérales associées pouvant conditionner le pronostic vital et fonctionnel y compris l'atteinte pancréatique.

Conflits d'intérêt : aucun

REFERENCES

- [1] Has, He Y. Renal-skin syndromes. *Cell Tissue Res* 2017;369:63-73
- [2] Ayoub N, Tomb R, Charlesworth A, Meneguzzi G. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:550-553
- [3] Chiaverini C, Meneguzzi G, Lacour JP. Epidermolyses bulleuses héréditaires. In : Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, éd. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Paris: Elsevier; 2017. p. 318-25.
- [4] Moradi M, Rezaee H, Kaseb K, Ebrahimi A. Vesicostomy as a Treatment Option for Epidermolysis Bullosa Case With Urethral and Meatal Involvement. *Urol Case Rep* 2016;7:39-41
- [5] Kajbafzadeh AM, Elmi A, Talab SS, Jan D. Genitourinary involvement in epidermolysis bullosa: clinical presentations and therapeutic challenges. *BJU Int* 2010; 106(Suppl 11):1763-6
- [6] Kulali F, Bas AY, Kale Y, Celik IH, Demirel N, Apaydin S. Type VI Aplasia Cutis Congenita : Bart's Syndrome. *Case Rep Dermatol Med* 2015;2015:549825.

- [7] Kim JH, Park HY, Lee HJ, Eom M, Choi EH. Case of Epidermolysis Bullosa with Pyloric Atresia. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl1):41-4.
- [8] Cherif F, Fazaa B, Mokthar I, Kamoun MR. Junctional epidermolysis bullosa : should circumcision be allowed? *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(Suppl 10):724-6.
- [9] Languépin J, Barnaud D, Bouteloup C, Hasselmann M, Hennequin V, Petit A et al. Insuffisance pancréatique exocrine chez l'enfant : diagnostic positif et étiologique. *Nutr clin métab* 2010;24:18-9
- [10] Ligumsky M, Granot, Branski D, Stankiewicz, Goldstein R. *Gut* 1990;31:1416-18
- [11] Salvestrini C, Heuschkel RB, Thomson MA, Murch SH. Desquamative enterocolitis—a cause of severe persistent diarrhoea related to epidermolysis bullosa–pyloric atresia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39 (Suppl 1): S274–S275.

Use of Direct Oral Anticoagulants in Children and Adolescents

Albisetti M. *Hamostaseologie* 2020 ;40 :64-73

Hadj Salem. R, Chouchane. C, Zayani. S, Besbes. H, Chouchane. S

Service de pédiatrie de Monastir
Faculté de médecine de Monastir. Université de Monastir

Les schémas posologiques des anticoagulants actuellement utilisés, y compris l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et les antivitamines K (AVK), sont encore extrapolés à partir des recommandations pour adultes car les essais cliniques n'ont jamais été réalisés chez les enfants. Les nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) ont été largement étudiés chez les adultes et sont devenus une alternative valable aux HBPM et AVK pour l'anticoagulation dans la population adulte. Plusieurs essais pédiatriques sur tous les AOD approuvés sont actuellement en cours, fournissant des formulations pédiatriques spécifiques et des directives posologiques ajustées en fonction de l'âge et du poids.

L'objectif de cet article est de résumer les données disponibles d'essais contrôlés terminés et en cours, sur l'utilisation des AOD dans la population pédiatrique.

Les anticoagulants oraux directs se distinguent en inhibiteurs directs de la thrombine et du FXa.

I- Les inhibiteurs directs de la thrombine :

Dabigatran Etexilate:

Il est disponible sous trois formes galéniques : capsule, gélules et sirop.

Plusieurs études en phase IIa ont évalué la pharmacocinétique et l'innocuité des formes capsules et sirop de Dabigatran.

Dans une étude, neuf adolescents âgés de 12 à 18 ans ont reçu des capsules de Dabigatran à la dose de 1,71 mg/kg suivis de 2,14 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours. Aucun patient n'a présenté d'événement hémorragique, de décès ou d'événement indésirable grave lié au médicament. Deux patients ont développé une dyspepsie.

Dans une seconde étude, six patients âgés de 1 à 2 ans et neuf patients âgés de 2 à 12 ans ont été traités avec une dose unique de Dabigatran sirop. Trois autres nourrissons ont reçu du Dabigatran deux fois

par jour pendant 3 jours. Aucun patient n'a montré des effets indésirables liés au médicament, et le profil pharmacocinétique était similaire à celui des adultes et des adolescents.

Dans une troisième étude de phase IIa, huit nourrissons d'un âge moyen de 88,6 jours ont reçu une dose unique de Dabigatran sirop. Il n'y a eu aucun événement indésirable lié au traitement.

Un essai contrôlé randomisé, multicentrique, de phase II b/III (étude DIVERSITY) a inclus 234 enfants âgés de 0 à 2 ans, 2 à 12 ans et 12 à 18 ans avec un diagnostic confirmé de thrombose veineuse et initialement traités par Héparine non fractionnée (HNF) ou HBPM. Ces enfants ont été randomisés au Dabigatran (capsules, gélules ou solution buvable liquide) deux fois par jour et traités pendant 3 mois. Les résultats de cette étude indiquent que le Dabigatran n'est pas inférieur aux anticoagulants habituellement utilisés en termes d'efficacité et de sécurité.

II- Les inhibiteurs directs du facteur Xa:

1- Apixaban :

Il est disponible sous deux formes galéniques : comprimé et sirop.

Les études pédiatriques précliniques ont effectué des tests in vitro pour explorer l'effet potentiel de l'Apixaban dans la population pédiatrique en utilisant le cordon ombilical et des échantillons de plasma d'enfants et d'adultes enrichis d'Apixaban avec des concentrations de 30 et 110 ng/mL. Les deux concentrations d'Apixaban devaient correspondre au pic et aux nadir d'Apixaban après l'administration de 2,5 ou 5 mg deux fois par jour. Dans cette étude, l'Apixaban a démontré une inhibition constante du FXa. Cependant, l'inhibition du FXa avec l'Apixaban 110 ng/mL était plus importante dans le plasma des enfants âgés de 6 mois ou moins que dans le plasma des adultes.

Les études cliniques pédiatriques du profil pharma-

Auteur correspondant :

Radhia hadj Salem service de pédiatrie EPS Fattouma Bourguiba 5000 Monastir
Téléphone : 99720330, **Mail** : radhia20886@gmail.com

cocinétiq ue/pharmacodynami e (PC/PD) d'une dose unique d'Apixaban est actuellement étudié dans une étude de phase I sur 44 patients pédiatriques à risque de trouble thrombotique veineux ou artériel.

2- Edoxaban :

L'Edoxaban est disponible sous deux formes galéniques : comprimé et suspension buvable.

Les études pédiatriques précliniques ont comparé la réponse hémostatique et les résultats des tests de coagulation sur des échantillons de plasma d'adultes et d'enfants de différents âges enrichis in vitro avec des concentrations spécifiques d'Edoxaban. Dans cette étude, l'activité anti-FXa de l'Edoxaban reflétait avec précision les taux plasmatiques chez les enfants et les adultes, et les effets in vitro étaient similaires à tous les âges, à l'exception des enfants de moins de 2 ans chez lesquels l'effet anticoagulant était accru.

Le profil PC/PD d'une dose unique d'Edoxaban est actuellement étudié dans une étude de phase I portant sur 60 patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans nécessitant un traitement anticoagulant. D'autres études sur l'Edoxaban dans la population pédiatrique sont en cours.

3- Rivaroxaban :

Le Rivaroxaban est disponible sous deux formes galéniques : comprimé et suspension buvable.

Dans l'étude de phase III portant sur 500 enfants comparant l'efficacité et l'innocuité du Rivaroxaban avec des anticoagulants standards pour le traitement de la maladie veineuse thromboembolique aiguë chez les enfants âgés de la naissance à 17 ans. Les enfants de moins de 12 kg ont reçu du Rivaroxaban trois fois par jour, les enfants de 12 à 30 kg deux fois par jour et les enfants de plus de 30 kg une fois par jour. La durée de traitement était de 3 mois. Pour les enfants de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter le traitement a été administré pendant 1 mois. Les résultats de cette étude indiquent que les enfants atteints de maladie thromboembolique traités par le Rivaroxaban présentaient un faible risque de récurrence et une charge thrombotique réduite sans augmentation des saignements par rapport aux anticoagulants standards. D'autres études sur le Rivaroxaban dans la population pédiatrique sont en cours.

une dyspepsie.

En conclusion :

Les premières données de ces études sont très prometteuses, indiquant que les AOD ont des relations PC/PD cohérentes et peuvent montrer une efficacité et une sécurité au moins comparables à celles de l'HBPM et de l'AVK dans tous les groupes d'âge pédiatriques. Ces études aideront à établir des lignes directrices fondées sur des preuves pour le traitement et la prévention des événements thromboemboliques chez les enfants et les adolescents.

Sueurs et larmes sanglantes chez une fille : Quel diagnostic ?

Ben Rabeh. R ^(1,2), **Kaddour. F** ^(1,2), **Sassi. W** ^(1,3), **Hafsi. W** ^(1,3), **Missaoui. N** ^(1,2),
Atitallah. S ^(1,2), **Yahyaoui. S** ^(1,2), **Mazigh. S** ^(1,2), **Boukthir. A** ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis, service de médecine infantile C

⁽³⁾ Hôpital LA RABTA, service de dermatologie

OBSERVATION :

Il s'agissait d'une fille âgée de 9 ans, sans antécédents personnels ni familiaux particuliers, qui a été hospitalisée dans notre service pour des sueurs et des larmes sanglantes débutant 10 jours avant l'admission. Elle a présenté des épisodes récidivants de sécrétions cutanées sanglantes spontanées au niveau du visage, du tronc en sous mammaire, de l'extrémité distale de la jambe droite et des paumes des mains. L'interrogatoire a révélé la survenue d'un conflit parental durant cette période avec la perte d'un être cher qui est la grand-mère maternelle. La patiente ne rapportait aucun traumatisme précédent ces épisodes ni d'autres symptômes locaux associés. Quatre épisodes de saignement sont survenus durant le premier jour d'hospitalisation en présence du staff médical et paramédical, ce qui a permis d'éliminer toute simulation ou pathomimie (Figure 1).

L'examen clinique était sans particularités. L'examen cutané était normal. Les faces palmoplantaires étaient indemnes de lésion.

Question :

Quel est votre diagnostic ?

Quelles autres explorations demanderiez-vous ?



Figure 1 : Sueurs sanglantes au niveau du visage et des paumes des mains.

Auteur correspondant :

Dr Ben Rabeh Trabelsi Rania

Mail : raniabenrabeh@gmail.com



Hématidrose et hémolacrie : Maladie exceptionnelle chez l'enfant Diagnostic et prise en charge

Ben Rabeh. R ^(1,2), **Kaddour. F** ^(1,2), **Sassi. W** ^(1,3), **Hafsi. W** ^(1,3), **Missaoui. N** ^(1,2),
Atitallah. S ^(1,2), **Mazigh. S** ^(1,2), **Boukthir. A** ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis, service de médecine infantile C

⁽³⁾ Hôpital LA RABTA, service de dermatologie

OBSERVATION :

Il s'agissait d'une fille âgée de 9 ans, à la peau brune, sans antécédents personnels et familiaux particuliers. Elle a été hospitalisée pour sueurs et larmes sanglantes débutant 10 jours avant l'admission. Il s'agissait d'épisodes récidivants de sécrétions cutanées sanglantes spontanées au niveau du visage, en sous mammaire, au niveau de l'extrémité distale de la jambe droite et des paumes des deux mains associées à des larmes sanglantes spontanées. L'interrogatoire a révélé la présence d'un conflit parental durant cette période et le décès de la grand-mère maternelle qu'elle l'a élevée. La patiente ne rapportait aucun traumatisme précédent ces épisodes ni d'autres symptômes locaux associés. Quatre épisodes de saignement sont survenus durant le premier jour d'hospitalisation en présence du staff médical et paramédical, ce qui a permis d'éliminer toute simulation ou pathomimie. L'examen clinique était sans particularités. L'examen cutané était normal. Les faces palmoplantaires étaient indemnes de lésion. Le bilan d'hémostase était correct : taux des plaquettes : 236 000/mm³ ; taux de prothrombine : 96% ; temps de céphaline activée rapport patient/témoin : 0,94 ; temps de saignement à 4 minutes par la technique d'Ivy. Une biopsie cutanée a été pratiquée deux jours après le dernier épisode de saignement, au niveau de la face antéro-externe de la partie distale de la jambe droite (là où sont apparues les sécrétions sanglantes). L'examen histologique de la biopsie cutanée a montré un tissu cutané recouvert par un épiderme d'aspect normal sans éléments inflammatoires, des glandes sudoripares et sébacées sans anomalies avec absence d'extravasation d'hématies ou de pigments intracellulaires.

DIAGNOSTIC :

Les hypothèses diagnostiques qui ont été évoquées chez notre patiente après avis des dermatologues étaient principalement deux. La première

était la sécrétion d'une sueur colorée dans le cadre d'une chromidrose qui est très rare ou d'une pseudochromidrose. La deuxième était l'hématidrose qui est également exceptionnelle et qui se distingue de la chromidrose et de la pseudochromidrose par la présence d'éléments figurés du sang, notamment les globules rouges, dans la sueur. Le diagnostic de l'hématidrose a été retenu chez notre patiente devant l'âge, l'anamnèse qui a révélé la présence d'un stress émotionnel, l'association avec une hémolacrie, la normalité des examens clinique et biologique et l'absence de pigments colorés à l'histologie ce qui a permis d'éliminer la chromidrose et la pseudochromidrose. L'absence d'hématies dans la sueur n'élimine pas le diagnostic d'hématidrose d'autant plus que la biopsie cutanée a été faite deux jours après le dernier épisode de saignement. La patiente a été mise alors mise sous Propranolol 40 mg/j avec une prise en charge en pédopsychiatrie et une psychothérapie de soutien. L'évolution était favorable sans récurrence des sécrétions sanglantes avec un recul de cinq mois.

DISCUSSION :

Nous avons rapporté cette observation car l'hématidrose ou hémato-hidrose est maladie exceptionnelle et mystérieuse mais accessible à un traitement. D'abord l'hématidrose est une affection rare dont la pathogénie est incomplètement connue. Elle se manifeste par la survenue d'épisodes de sueurs sanglantes spontanées en provenance d'une peau intacte non traumatisée, des yeux (hémolacrie) ou des oreilles [1,2]. Il s'agit d'une affection bénigne touchant principalement les filles entre 9 et 15 ans. Elle survient souvent après un facteur déclenchant comme un stress émotionnel ou une anxiété sévère [3]. C'était le cas de notre patiente. Les épisodes de saignement sont de fréquence et de durée variables et sont souvent précédés par des symptômes locaux à type de picotements ou de sensation de tension localisée. Ces prodromes n'ont pas été décrits

Auteur correspondant :

Dr Ben Rabeh Trabelsi Rania

Mail : raniabenrabeh@gmail.com

par notre patiente. L'hématidrose peut survenir sur tout le corps mais touche préférentiellement le visage, les membres supérieurs et l'ombilic [4]. L'hypothèse étiopathogénique évoquée par certains auteurs stipule que les capillaires péri-glandulaires situés autour des glandes sudoripares subissent une vasoconstriction sous l'effet d'un stress, par activation du système nerveux sympathique, et peuvent se rompre [5, 6]. Le sang s'infiltré dans les glandes sudoripares et se mélange avec la sueur. Le sang extravasé a des composants cellulaires identiques à ceux du sang périphérique [7]. D'autres auteurs ont suggéré une vascularite comme mécanisme pathologique de la maladie [5]. Chez notre enfant, aucune maladie systémique sous-jacente n'a été trouvée, la biopsie cutanée était normale. L'entretien avec le pédopsychiatre a révélé que la fille était anxieuse et qu'elle a exprimé sa peur des disputes parentales répétées et des conflits violents entre les parents. L'hématidrose doit être distinguée de la chromidrose qui est une affection exceptionnelle caractérisée par l'excrétion d'une sueur colorée provoquée par la synthèse de pigments d'une nature inconnue, les pigments lipofuchsiniques. La sueur sécrétée lors d'une chromidrose prend une teinte variable : rougeâtre, jaunâtre, bleuâtre, verdâtre ou noirâtre. Habituellement, cette affection ne nécessite aucun traitement [8,9]. L'hématidrose doit être également distinguée de la pseudochromidrose qui est plus fréquente et qui correspond à une coloration anormale de la sueur par des vêtements colorés ou par une prolifération cutanée bactérienne ou mycosique (*Malassezia Globosa* et *Bacillus* sp. sont les germes les plus fréquemment incriminés). Le diagnostic est facile car la coloration de la peau disparaît lorsque l'on frotte avec un linge mouillé. Un traitement topique de la prolifération bactérienne ou mycosique est proposé [8]. Bien qu'extrêmement rare et n'ayant pas des preuves scientifiques claires pour étayer son mécanisme, l'hémato-hidrose est réelle et a été rapportée pendant des années à travers le monde. Des explications religieuses ont été attribuées à cette affection car La Bible mentionne que Jésus-Christ versa des larmes de sang en priant avant la crucifixion. C'est pour cette raison qu'elle reste une maladie mystérieuse. Le diagnostic repose sur la constatation du saignement, le contexte clinique et la normalité de l'examen cutané ainsi que du bilan d'hémostase. La biopsie cutanée apporte des arguments importants au diagnostic si elle est réalisée immédiatement au décours de l'épisode. La biopsie en dehors des épisodes de saignement ne révèle aucun espace vasculaire rempli de sang, ni de saignement intradermique ni d'anomalies des glandes sébacées ou sudoripares [1]. Le traitement de l'hémato-hidrose n'est pas bien élucidé car les cas rapportés sont sporadiques et isolés. L'efficacité du propranolol a été rapportée [10]. L'atropine transdermique s'est avérée efficace pour diminuer la gravité et fréquence des épisodes d'écoulement sanguin [1,11]. Certains antiépileptiques ont prouvé leur efficacité, tels que le Lorazé-

pam [4]. Chez notre patiente, la rémission a été obtenue grâce au traitement pharmacologique qui est le bêtabloquant et à la psychothérapie de soutien.

CONCLUSION :

Bien que le phénomène de saignement soit effrayant, il ne semble pas affecter l'état de santé général de l'enfant et l'évolution dans la majorité des cas décrits était favorable. L'hématidrose est exceptionnelle chez l'enfant mais doit être considérée comme un diagnostic différentiel des épisodes hémorragiques cutanés chez un enfant présentant un examen physique normal et un bilan d'hémostase correct. Il faut surveiller le malade et objectiver ces épisodes pour ne pas retenir un trouble factice ou une pathomimie et aggraver les troubles psychiques de l'enfant alors qu'il souffre d'une affection réelle qui peut être traitée efficacement.

REFERENCES :

- [1] Shahgholi E. A case series of hematohidrosis: a puzzling medical phenomenon. *Turk J Pediatr.* 2018;60(6):757.
- [2] Tshifularo M. Blood otorrhea: Blood stained sweaty ear discharges: Hematohidrosis; four case series (2001–2013). *Am J Otolaryngol.* 2014;35(2):271–3.
- [3] Cuvelier M, Duret C, Maillard H, Gillard M, Modiano P. Hématidrose : des larmes sanglantes. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2019;146(12):A291.
- [4] Murota H, Kotobuki Y, Yamaga K, Yoshioka Y. Female child with hematohidrosis of the palm: Case report and published work review. *J Dermatol.* 2020;47(2):166–8.
- [5] Jayaraman AR, Kannan P, Jayanthini V. An Interesting Case Report of Hematohidrosis. *Indian J Psychol Med.* 2017;39(1):83–5.
- [6] Jaju B, Phiske M, Lade N, Jerajani H. Hematohidrosis – A rare clinical phenomenon. *Indian J Dermatol.* 2009;54(3):290.
- [7] Manonukul J, Wisuthsarewong W, Chantorn R, Vongirad A, Omeapinyan P. Hematohidrosis: A Pathologic Process or Stigmata. A Case Report With Comprehensive Histopathologic and Immunoperoxidase Studies. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(2):135–9.
- [8] Passeron T. Troubles pigmentaires. EMC - Traité Médecine AKOS. 2011;6(4):1–10.
- [9] Murray M. CHROMIDROSIS: Report of a Case. *Arch Dermatol Syphilol.* 1940;41(2):379.
- [10] Wang Z, Yu Z, Su J, Cao L, Zhao X, Bai X, et al. A Case of Hematohidrosis Successfully Treated with Propranolol: *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(6):440–3.
- [11] Biswas S, Surana T, De A, Nag F. A curious case of sweating blood. *Indian J Dermatol.* 2013;58(6):478.

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 néonatalogie 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 au 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. Progrès 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] : (11);[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 apparaître 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



