



Revue Maghrébine de

# Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 21 | Revue Trimestrielle | Janvier / Mars 2021

- **Mise au point**  
Syndrome Inflammatoire Multi-systémique post infection par le SARS-CoV-2 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](mailto:cnejia.pers@gmail.com)  
Tél. : +216 71 563 180, Fax : + 216 71 563 626

**Site de la STP**

[www.stpediatrie.com](http://www.stpediatrie.com)

**Périodicité de la revue**

Trimestrielle

**Conception et réalisation**

OREA

**Impression**

SIMPACT



## Mise au point

- Syndrome Inflammatoire Multi-systémique post infection .....7  
 par le SARS -CoV-2 chez l'enfant  
*Borgi. A, Fitouri . Z*

## Articles originaux

- Quel est le profil épidémiologique et clinique de ..... 12  
 l'infection Covid 19 chez l'enfant Tunisien?  
*Ghorbel. S, Brahem . D, Rjeb . M, Hadded. N, Khenissi.S, Kebaili. R, Kahloul.N,  
 Soyah. N, Tej. A, Mellouli. M, Bouguila. J, Khelifi. A, Tilouche. S, Boughamoura. L*
- Prévalence de la dysplasie pulmonaire chez les grands ..... 19  
 prématurés admis pour maladie des membranes hyaline  
*Methlouthi . J, Bellaleh. M, bouguila. J, Mghirbi. O, guith.A, ben guedria. M ,  
 Mellasi. I, Nouri.S , Mahdhaoui. N*
- Hyperbilirubinémie néonatale sévère : méthode d'identification ..... 24  
 des nouveau-nés a terme ou proches de terme  
*Benrabah.O , Sadaoui. F , Arrada. Z , Maoudj. A*
- Profil clinique et para clinique des vessies neurologiques congénitales ..... 29  
*Naija . O, Boussetta . A, Hammi. Y, Ferjani. M, Ksibi. I, Baati . I, Gargah . T*

## Faits cliniques

- Contribution of anatomo-pathological findings in diagnosing ..... 34  
 Zellweger Syndrome in two hypotonic neonates  
*Methlouthi. J, Bouden. M, Mestiri. S, Khelifi. A, Zakhama. I, Nouri . S,  
 Mghirbi . S, Yacoubi . M.T, Bellalah . M, Mahdhaoui . N*
- Une régression psycho motrice chez une adolescente révélatrice ..... 38  
 d'une acidurie méthyl- malonique : à propos d'un cas  
*Werdani. A, Jemmali. N, Rassas. N, Boussouffara. R, Mahjoub. B,*
- Syndrome D'adams Oliver (Sao) A Propos D'un Cas ..... 41  
*Fatou. LY, Niang. B, Keita.Y, Fadjri. E.S, Cissé. F.D, Sakho.Kane. A, Sarr. F.N,  
 Ndiaye. B.S, Sylla. A, Ndiaye. O*
- Renal artery thrombosis: an exceptional etiology of arterial ..... 45  
 hypertension in new born  
*Hammi. Y, Charfi. H, Ferjani. M, Ben Othmen. Y, Gargah.*
- Syndrome de Poland à révélation néonatale ..... 48  
*Trabelsi. I, Essid. S, Trabelsi. R, Guedria. A, Chraiet. K, Bel Hadj. I*
- Thrombose veineuse cérébrale et rectocolite hémorragique ..... 52  
*Trabelsi. I , Ayedi. A, Ben Romdhane. M , Brini. I , Khalsi. F , Boussetta. K*

## Lu pour vous

- IRA chez les enfants hospitalisés pour gastroentérite aigue : ..... 57  
 prévalence et facteurs de risque  
*Sfaihi L. , Kolsi R. , Kamoun T.*

## Cas du jour

- Sueurs et larmes sanglantes chez une fille : ..... 58  
 Quel est votre diagnostic ?  
*Ben Rabeh. R, Kaddour. F, Sassi. W, Hafsi. W, Missaoui. N, Atitallah. S, Yahyaoui. S,  
 Mazigh. S, Boukthir. A*



# Syndrome Inflammatoire Multi-systémique post infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant

## Multisystem Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 infection

**Borgi.A** <sup>(1,3)</sup>, **Fitouri.Z** <sup>(2,3)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Réanimation Pédiatrique Polyvalente, Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

<sup>(2)</sup> Service de Pédiatrie, Urgences et Consultation externes, hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

<sup>(3)</sup> Faculté de médecine de Tunis, Université de Tunis-El Manar

### RÉSUMÉ

Le syndrome inflammatoire multi systémique post infection au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), appelé par les anglosaxons Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) est une maladie nouvelle et émergente, touchant l'enfant et pouvant mettre en jeu son pronostic vital. Sa physiopathologie est non encore totalement élucidée mais comporte un orage cytokinique. La présentation clinique associe une fièvre et la défaillance d'au moins un organe avec à la biologie un syndrome inflammatoire important. La prise en charge est multidisciplinaire et repose sur le traitement immuno-modulateur.

### ABSTRACT

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to a novel coronavirus (SARS-CoV-2) is a new emerging disease in childhood and which may be serious engaging the prognosis. It is characterized by fever and at least one organ involvement with marked inflammatory syndrome. Its pathogeny is not yet fully elucidated but traduce a cytokine storm. Its management is multidisciplinary, and it's based on immune-modulatory treatment.

### INTRODUCTION

L'infection au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) s'est propagée dans le monde rapidement à partir du premier foyer identifié à Wuhan en Chine fin 2019 pour réaliser une pandémie. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été décrit chez l'adulte (1). La population pédiatrique a été touchée par des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (2). Cependant une nouvelle maladie plus grave associée au SARS-CoV-2 touchant particulièrement l'enfant a été décrite pour la première fois à Londres en Grande Bretagne fin Avril 2020 (3) puis environ un millier de cas a été rapportée dans le monde. Sa prévalence n'est pas bien connue mais a été estimée à 2/100000 enfants (4). Il s'agit d'un syndrome inflammatoire avec atteinte multi-systémique survenant après une infection par le SARS-

CoV-2. Plusieurs appellations ont été données à ce syndrome : Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally related to SARS-CoV-2 (PIMS-TS) par les Anglais, la maladie de Kawasaki-like par les francophones vue les similitudes observées entre ces deux maladies et le Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) par les Américains et l'organisation mondiale de la santé (OMS). Nous utiliserons l'acronyme MIS-C dans cette mise au point.

### DEFINITION DE CAS

Il existe 3 définitions de cas de MIS-C, celle du Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) (5), celle de l'OMS (6) et celle du Center of Disease Control and Prevention (CDC) (7). Les 3 définitions de cas sont résumées au tableau 1.

Auteur correspondant :

**Aida Borgi / Tel : 20 975 689**

**Email: aidabdoc@yahoo.fr**

**Tableau 1 :** Critères diagnostiques du Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) selon l'OMS, le CDC et le RCPCH

Selon l'OMS	Selon le CDC	Selon le RCPCH
1. Age de 0 à 19 ans 2. Fièvre $\geq$ à 3 jours 3. Au moins deux des signes suivants : - éruption cutanée, ou conjonctivite bilatérale ou signes d'inflammation cutanéomuqueuse (chéilite, œdèmes mains ou pieds) - hypotension ou état de choc ; - signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, d'inflammation valvulaire ou d'anomalies coronaires (anomalies à l'échocardiographie ou taux élevés de troponine/NT-pro BNP) - Coagulopathie (anomalie du TP, TCA, D-dimères élevés) - diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales 4. des marqueurs d'inflammation élevés 5. Aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, comme une septicémie ou des syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique 6. Éléments en faveur d'une infection à COVID-19 (PCR, test de détection d'antigènes ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19.	1. Age $<$ à 21 ans 2. Fièvre $>$ 38°C, de 24 heures minimum 3. dysfonction d'au moins deux organes 4. un syndrome inflammatoire biologique 5. une infection à SARS-CoV-2 prouvée (PCR, sérologie ou test antigénique) ou un contact avec une personne infectée par le SARS-CoV-2 dans les 4 semaines qui précèdent 6. pas de diagnostic différentiel.	1. Age pédiatrique 2. Fièvre 3. Dysfonction au moins d'un organe 4. Un syndrome inflammatoire biologique 5. Aucune autre cause microbienne évidente.

OMS : Organisation mondiale de la santé, CDC : Centers of disease control, RCPCH : Royal college of paediatrics and Child Health

Cette maladie est évoquée devant tout enfant ou adolescent présentant une fièvre de durée supérieure ou égale à 3 jours associée à une défaillance d'au moins un organe et à la biologie un syndrome inflammatoire marqué. L'atteinte cardiaque est la plus fréquente et c'est elle qui conditionne la gravité de la maladie. La notion d'infection au SARS-CoV-2 ou de contact étroit avec un sujet infecté, entre 2 à 4 semaines avant le début des signes cliniques constituent un critère diagnostique selon le CDC et l'OMS, tandis que le RCPCH n'exige pas la preuve d'infection.

## PATHOGENIE

La séquence temporelle entre le MIS-C et le SARS-CoV-2 suggère une dysrégulation du système immunitaire où le SARS-CoV-2 y jouerait le rôle de trigger. En effet, un décalage de 4 à 6 semaines, entre le pic des cas de MIS-C et le pic des cas d'infection par le SARS-CoV-2, est rapporté dans tous les pays (4).

La physiopathologie de ce syndrome n'est pas encore tout à fait élucidée. Les données actuelles stipulent qu'il y aurait une réponse immunitaire anormale au virus suggérant des similitudes avec la maladie de Kawasaki et le syndrome d'activation macrophagique. On évoque la théorie du mimétisme moléculaire ou la théorie du super antigène. La protéine spike du SARS-CoV-2 se comporterait comme un super antigène et partagerait une séquence ou des similitudes structurelles avec des auto-antigènes (8). Ce super antigène déclencherait un orage cytokinique en stimulant l'immunité innée, responsable du syndrome inflammatoire observé. Cette réponse immunitaire innée dérégulée avec une tempête de cytokines sub-

séquentes et les dommages endothéliaux joueraient un rôle dans les manifestations cliniques graves du MIS-C. Les neutrophiles jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée. L'un de leurs mécanismes fonctionnels est la formation de pièges extracellulaires à neutrophiles (TNE). Les TNE ont été impliqués dans la physiopathologie d'un large éventail d'états inflammatoires et pro thrombotiques. La génération de TNE par les neutrophiles, appelée NETose, peut être stimulée par de nombreux virus. Bien que leur fonction principale soit de piéger le virus, les TNE induites par le virus peuvent déclencher des réactions inflammatoires et immunologiques de manière incontrôlée, conduisant à une réponse inflammatoire systémique exagérée, similaire à l'hyperinflammation observée dans le MIS-C (9). On décrit également une suractivité des macrophages et des monocytes avec augmentation de la production des cytokines (interleukines, Tumor Necrosis Factor (TNF) et chémokines. Par ailleurs, l'auto-immunité peut aussi intervenir en plus de la dysrégulation de l'immunité cellulaire et humorale comme cela a été décrit dans les suites d'une infection déclenchant une maladie de Kawasaki. (9). La présence d'anticorps (Ac) notamment les immunoglobulines G dirigés contre le SARS-CoV2, la réponse immunitaire spécifique médiée par les lymphocytes T et l'apparition des symptômes après le sommet de l'infection aigue suggèrent que l'immunité acquise jouerait un rôle important en favorisant la pénétration du virus dans la cellule ou en déclenchant une réponse pro-inflammatoire médiée par des Ac ou les complexes immuns (10). Ces complexes immuns pourraient précipiter au niveau des vaisseaux et au niveau des tissus induisant une réaction inflammatoire importante. Une prédisposition génétique a également été évoquée devant la fréquence de cette maladie chez les afro-américains, les africains et les hispaniques. Cette hypothèse est controversée. Le spectre clinique dépend des organes et tissus atteints.

## DIAGNOSTIC POSITIF

Le MIS-C peut survenir à tout âge pédiatrique mais classiquement il touche le grand enfant d'âge médian d'environ de 8-9 ans, le plus souvent entre 6 et 12 ans et sans comorbidité (11). Le patient consulte environ après 3 à 5 jours de fièvre persistante associée à un syndrome digestif (douleurs abdominales, vomissements et diarrhée), des myalgies, un méningisme, des signes cutanéomuqueux (éruption cutanée, chéilite, conjonctivite non exsudative, œdème des extrémités), et éventuellement une hypotension artérielle voire un état de choc. Un syndrome inflammatoire marqué (augmentation importante de la C reactive protéine (CRP), de la procalcitonine, de la ferritinémie) est associé.

Tous les organes peuvent être atteints :

**L'atteinte cardiaque** fait toute la gravité de la maladie. Elle concerne environ 80% des cas (9,12) Le choc cardiogénique peut inaugurer la présentation clinique (13). La fréquence d'un état de choc varie entre 32 à 72% (13). Dans les autres cas, une myocardite doit être systématiquement recherchée par échographie cardiaque. Les manifestations cliniques d'une



atteinte cardiaque sont une tachycardie persistante inexpliquée, un bruit de galop. Sur le plan biologique, on retrouve une élévation des enzymes cardiaques (troponines et pro Brain Natriuretic Protein : pro BNP) et à la radiographie du thorax, on retrouve une cardiomégalie. Un électrocardiogramme doit être fait à la recherche d'arythmie ou de troubles de la conduction. Une dilatation ou un anévrysme coronarien peut survenir à la phase aigüe ou lors du suivi du patient (14) Cette atteinte coronarienne est secondaire aux lésions endothéliales secondaire à l'inflammation. Dans la majorité des cas, il s'agit plus souvent de dilatation que d'anévrysme, de petite taille et d'évolution rapidement favorable (11). Selon L'American Heart Association (AHA), les patients souffrant de défaillance cardiaque avaient des taux élevés des cytokines pro-inflammatoires. Dans cette étude, un tiers des patients avaient une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 30% et avaient nécessité un support inotrope (15).

**L'atteinte gastro-intestinale :** La fréquence du syndrome digestif est variable selon les séries entre 60 à 100 % (12). Les signes digestifs sont à type de vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ou colite. La douleur abdominale peut être très importante, pseudo chirurgicale. Des cas de patients atteints de MIS-C, opérés avec laparotomie blanche, ont été rapportés dans la littérature (16).

**L'atteinte hépatique** est généralement objectivée par une élévation des enzymes hépatiques (les Aspartate Amino Transférase (ASA) et Alanine Amino Transférase (ALA)) (17). Un cas d'hépatite fulminante chez une patiente âgée de 4 ans a été rapporté dans la littérature (18).

**L'atteinte hématologique :** la lymphopénie caractéristique de l'infection SARS-CoV-2 dont la pathogénie exacte n'est pas connue, est également caractéristique du MIS-C. L'hypothèse évoquée est l'apoptose lymphocytaire suite à l'entrée du virus dans la cellule ou la tempête cytokinique notamment le TNF (19). L'hypercoagulabilité est aussi silencieuse chez les patients atteints de MIS-C. Le taux des D-dimères est élevé. Un taux supérieur à 5 fois la normale justifierait un traitement par anti-coagulants (20).

**L'atteinte rénale :** sa fréquence varie entre 10 à 46% (21). Un bilan rénal doit être fait systématiquement à la recherche d'une insuffisance rénale aigüe.

**L'atteinte neurologique :** la fréquence des signes neurologiques varie entre 29 et 58%. Les céphalées sont fréquentes. La présence de troubles de la conscience peut être en rapport avec l'hypotension, le choc et l'hypoxie.

**L'atteinte respiratoire :** l'atteinte pulmonaire est moins fréquente chez les patients atteints de MIS-C par rapport à ceux qui sont en phase aigüe de l'infection SARS-CoV-2 (22)

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

La liste des examens complémentaires à faire chez tout enfant suspect de MIS-C figure sur le tableau 2.

**Tableau 2 :** Examens complémentaires à faire devant une suspicion de multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

Examens complémentaires :
Hémogramme complet avec formule
Ionogramme sanguin, urée, créatinine
Fonction hépatique : ALAT, ASAT, albumine, bilirubine
Enzymes cardiaques : troponine et pro-BNP
Marqueurs d'inflammation : CRP, procalcitonine, VS, ferritine, triglycérides
Coagulation : taux de prothrombine, fibrinogène, D-dimères
Créatinine kinase, lactate déshydrogénase
Hémocultures
Sérologie du SARS-CoV-2
PCR SARS-CoV-2
Radiographie thoracique
Échographie cardiaque
Échographie abdominale ou tomodensitométrie en cas de symptômes
Électrocardiogramme

ALAT: alanine- aminotransférase, ASAT: aspartate- aminotransférase, pro-BNP : pro-brain natriuretic peptide, CRP: C reactive protein, VS: Vitesse de sédimentation, PCR : polymerase chain reaction

Le bilan biologique permet de mettre en évidence le syndrome inflammatoire et la défaillance d'organes. La fréquence des anomalies biologiques observées est variable selon les séries. On a retrouvé une lymphopénie dans 80 à 95% des cas, une thrombopénie dans 31 à 90% des cas, une C réactive protéine élevée dans 90 à 100% des cas, une vitesse de sédimentation élevée dans 75 à 80% des cas, une procalcitonine élevée dans 80 à 95% des cas, des D-dimères élevés dans 67 à 100% des cas, des enzymes cardiaques élevées (troponines entre 50 et 90% et pro BNP entre 73 et 90%) (4,12,23-25).

Une corrélation entre la sévérité du syndrome inflammatoire et la gravité de la présentation clinique a été rapportée. Les enfants ayant développé un état de choc avaient une CRP plus élevée, une hyperleucocytose plus importante et un taux de lymphocytes plus bas que les enfants sans état de choc (23). Le bilan inflammatoire permet également de distinguer entre un MIS-C et une infection au SARS-CoV-2 en cas de doute. Un ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) supérieur à 5 avec une CRP supérieure à 100 mg/l et une thrombopénie inférieure à  $150 \times 10^3 / \mu\text{l}$  dans les premières 48 heures d'admissions seraient en faveur du diagnostic de MIS-C (11). L'infection à SARS-CoV-2 a été confirmée par real time polmerase chain reaction (RT-PCR) ou la sérologie dans 70% des cas (12). Feldstein et al. (11) ont rapporté une large série de 539 patients atteints de MIS-C. Parmi eux, 52% avaient une RT-PCR SARS-CoV-2 positive et 45% avaient une sérologie positive et 31% avaient à la fois une RT-PCR et une sérologie positives.

La radiographie thoracique est faite à la recherche d'anomalies pulmonaires, un épanchement pleural ou une cardiomégalie. L'échographie cardiaque est l'examen de référence pour évaluer la fonction systolique et diastolique bi-ventriculaire, pour rechercher une dilatation ou un anévrysme des artères coronaires (Z-score en se basant sur la classification utilisée dans la MK, un Z-score > à 10 indique la présence d'un anévrysme géant), une fuite valvulaire, un épanchement péricardique. La fréquence de

l'anévrisme coronarien est de 13,4%. La présence d'une atteinte cardiaque permet de distinguer le MIS-C des cas d'infection aiguë à SARS-CoV-2 (11,26).

## DIGNOSTIC DIFFERENTIEL

La Maladie de Kawasaki (MK) : le MIS-C présente plusieurs similitudes avec la MK ce qui a conduit à adopter une stratégie thérapeutique à base d'immuno-modulateurs, inspirée de celle adoptée dans la MK. Tous les 2 sont des syndromes hyper-inflammatoires déclenchés par une infection et peuvent réaliser des présentations cliniques allant d'un épisode de fièvre prolongée à une complication à type d'état de choc. Une revue de la littérature montre que presque le tiers des cas rapportés répondent à tous les critères de la MK (12,15,23). Sur le plan épidémiologique, la MK touche plutôt l'enfant de moins de 5ans et plus d'origine asiatique (27), alors que le MIS-C atteint l'enfant plus âgés et touche plus l'enfant d'origine afro-caribéenne. Les symptômes gastro-intestinaux, neurologiques et rénaux sont moins fréquemment retrouvés dans la MK. L'atteinte cardiaque grave à type de myocardite ou dysfonctionnement du ventricule gauche est également plus fréquente en cas de MIS-C (28). D'autres diagnostics différentiels se posent : Le Toxic Choc Syndrome Staphylococcique ou streptococcique (TCSS), les infections virales : fièvre éruptive, entérovirus, adénovirus parvovirus, rougeole, les myocardites virales : (le Parvovirus, l'Adénovirus, le virus de la grippe, l'échovirus, le virus Coxsackie, le virus d'Ebstein-Barr, et le cytomégalovirus) (29) et les péricardites virales essentiellement à Entérovirus. Le bilan infectieux chez tout patient suspect de MIS-C permet d'éliminer les diagnostics différentiels.

## PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'American College of Rheumatology (30), les enfants atteints de MIS-C avec une présentation clinique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, nécessitent d'abord d'être stabilisés sur le plan respiratoire (ventilation non invasive ou invasive) et sur le plan hémodynamique (drogues vasoactives) et bénéficient également de la mise précoce sous traitement immuno-modulateur. Il est recommandé d'administrer les immunoglobulines avant de réunir tous les critères diagnostiques dans ces cas sévères. Les immunoglobulines par voie intraveineuse (IGIV) doivent être administrées de première intention à la dose de 2 grammes par kilogramme de poids idéal, en une seule dose ou divisée sur 2 jours. L'association corticoïdes avec les IGIV a montré une récupération plus rapide de la fonction cardiaque versus IGIV seules (15). La dose des corticoïdes varie selon la gravité de la présentation clinique. Les patients nécessitant le recours aux drogues vasoactives, pourraient bénéficier de forte dose de méthylprednisolone de 10-30mg/kg en une seule ou trois doses, relayés par une dose modérée de 2mg/kg/ jour par voie intraveineuse jusqu'à apyrexie puis par voie orale. Chez les patients dont le pronostic vital n'est pas mis en jeu, la dose de 1à2 mg/kg/jour est recommandée. En cas d'échec des IGIV et des corticoïdes avec persistance

du syndrome inflammatoire et d'une défaillance multiviscérale, le traitement par Anakinra (Kineret®) ou Tocilizumab (Actemra®) peut être proposé. En plus du traitement immunomodulateur, il est recommandé d'associer l'aspirine à la dose anti-agrégante plaquettaire (3à5mg/kg/jours) et une anticoagulation par les héparines à bas poids moléculaire à dose préventive si présence d'un terrain d'hypercoagulabilité (20). La dose recommandée de l'énoxaparine est curative en cas de thrombose ou fraction d'éjection du VG inférieure à 35% (30).

## CONCLUSION

Le MIS-C est une maladie nouvelle et émergente post infectieuse, liée à l'infection au SARS-CoV-2, touchant l'enfant et pouvant mettre en jeu son pronostic vital. Sa physiopathologie est non encore parfaitement élucidée. La prise en charge du MIS-C est multidisciplinaire et nécessite une collaboration entre pédiatres, cardiologues pédiatres, réanimateurs pédiatres et rhumatologues pédiatres. Le traitement repose sur les immuno-modulateurs et le pronostic est globalement favorable.

## REFERENCES

- [1] Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2020 Apr 14;10.1111/apa.15270.
- [2] Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlina S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):882-9.
- [3] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020 May;395(10237):1607-8.
- [4] Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-58.
- [5] Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS)- guidance for clinicians [Internet]. RCPCH. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
- [6] Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- [7] CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/hcp/index.html>

- [ 8 ] COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 25]; Available from: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/09/4.pdf>
- [ 9 ] Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276–88.
- [ 10 ] Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov;183(4):968–981.e7.
- [ 11 ] Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1074–87.
- [ 12 ] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
- [ 13 ] Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec;10(1):69.
- [ 14 ] Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun 3;369:m2094.
- [ 15 ] Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429–36.
- [ 16 ] Lishman J, Kohler C, de Vos C, van der Zalm MM, Itana J, Redfern A, et al. Acute Appendicitis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec;39(12):e472–3.
- [ 17 ] Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1522–7.
- [ 18 ] Borgi A, Ayari A, Hajji A, Louati A, Bouziri A, Menif K, et al. Reactivation of Human Herpes Virus 6 and Acute Liver Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2021 Sep;88(9):953–953.
- [ 19 ] Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834–47.
- [ 20 ] Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):3099–105.
- [ 21 ] Sethi SK, Rana A, Adnani H, McCulloch M, Alhasan K, Sultana A, et al. Kidney involvement in multisystem inflammatory syndrome in children: a pediatric nephrologist's perspective. *Clin Kidney J*. 2021 Sep;14(9):2000–11.
- [ 22 ] Farooq A, Alam F, Saeed A, Butt F, Khaliq MA, Malik A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents (MIS-C) under the Setting of COVID-19: A Review of Clinical Presentation, Workup and Management. *Infect Dis Res Treat*. 2021 Jan;14:117863372110266.
- [ 23 ] Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259–69.
- [ 24 ] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jun 6;395(10239):1771–8.
- [ 25 ] Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074–80.
- [ 26 ] Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep;26:100527.
- [ 27 ] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927–99.
- [ 28 ] Nakra N, Blumberg D, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020 Jul 1;7(7):69.
- [ 29 ] Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009 Nov;84(11):1001–9.
- [ 30 ] Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Aug 25];73(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41616>

# Quel est le profil épidémiologique et clinique de l'infection Covid 19 chez l'enfant Tunisien?

## What Epidemiological and clinical profile characteristics of Covid-19 infection in Tunisian children ?

Ghorbel. S <sup>(1,3)</sup>, Brahem . D <sup>(1,3)</sup>, Rjeb. M <sup>(1,3)</sup>, Hadded. N <sup>(2,3)</sup>, Khenissi.S <sup>(1,3)</sup>,  
Kebaili. R <sup>(1,3)</sup>, Kahloul. N <sup>(1,3)</sup>, Soyah. N <sup>(1,3)</sup>, Mellouli. M <sup>(2,3)</sup>, Bouguila. J <sup>(1,3)</sup>  
Tilouche. S <sup>(1,3)</sup>, Boughamoura. L <sup>(1,3)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie, CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie.

<sup>(2)</sup> Service de médecine communautaire, CHU Farhat Hached Sousse, Tunisie.

<sup>(3)</sup> Faculté de médecine de Sousse. Tunisie

### ABSTRACT

**Introduction :** The worldwide is facing a new emerging pandemic of Covid 19. All ages are susceptible .However, the proportion of confirmed cases in children has been relatively small, with low risk of severe illness. Limited data regarding pediatric population is available in Tunisia .This study aimed to evaluate epidemiological spectrum and clinical characteristics of children infected with SARS CoV 2.

**Methods :** It was a retrospective descriptive study conducted in the pediatric department of Farhat Hached Sousse during a period of one year (from March1,2020 to March 1,2021).We included all children with recent SARS CoV 2 infection confirmed either by the positivity of PCR or with presence of IgM antibodies .

**Result :** SARS Cov 2 infection was confirmed in 48 children: 46 patients with positive PCR and 2 patients with positive IgM antibodies .The mean age was 4 years [10 months -10 years] .Sex ratio was 1.8. The medical history showed 4 cases of prematurity, 2 cases of obesity, and a case of each of these etiologies: congenital heart disease, atrioventricular block , untreated asthma and bronchopulmonary dysplasia . Close contact with confirmed cases was revealed in 23 patients (43.8%). The hospitalization rate was 62.5% (30 cases) .The half of patients needed admission in intensive care unit (ICU).The main symptoms were fever (79 % of cases) and respiratory signs (31.2 %). Laboratory findings revealed: Lymphocytosis (8 cases), neutropenia (6 cases), lymphopenia (2 cases), positive reactive protein C (CRP) in 14 patients (29.2%). Thoracic computed tomography (CT) was performed for 8 patients .It showed bilateral ground glass opacities in 5 cases. Concerning treatment and outcomes, oxygen therapy was required in 15 children during 3 days [1-8 days]. Non invasive ventilation by mask was used in one case and high flow nasal canula in another case. Heparin therapy was prescribed for 7 children and antibiotics for 18 patients. The outcomes were good for all our patients .The average length for hospital stay was 7 days.

**Conclusion :** Pediatric doctors must be vigilant face to COVID-19 pandemic .The risk of severe illness is now confirmed which make the management more challenging. Therefore, preventive measures should be also optimised.

**Keywords :** Covid-19 infection, Pédiatrique population, epidemiological and clinical characteristics.

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le monde entier est confronté à une pandémie due à une infection par le Coronavirus (SARS CoV 2). La population pédiatrique semblait peu touchée par la COVID-19 avec un faible risque de maladie grave. En Tunisie, des études épidémiologiques sont nécessaires pour étudier les caractéristiques pédiatriques dans notre pays.

---

Auteur correspondant :

**Dr Sameh Ghorbel**

**Email:** ghorbelsame7@gmail.com.

**Matériel et méthodes :** Notre étude était rétrospective descriptive, menée au service de pédiatrie Farhat Hached Sousse sur une période d'une année (du 1<sup>er</sup> Mars 2020 au 1 Mars 2021). Nous avons colligé tous les patients atteints par une infection récente au SARS CoV 2 confirmée soit par une PCR – SARS CoV 2 ou une sérologie positive à Ig M.

**Résultat :** L'infection au SARS CoV 2 a été retenue chez 48 patients, par une PCR positive chez 46 enfants et par une sérologie positive à IgM chez 2 cas. L'âge moyen des cas confirmés était de 4 ans [10 mois-10 ans] avec un Sexe ratio (H/F) égal à 1,8. On a identifié une prématurité (4 cas), obésité (2 cas), et un cas de chacune de ces étiologies : cardiopathie congénitale, BAV congénital, asthme non traité, dysplasie broncho pulmonaire et drépanocytose drépanocytose. Le contagage Covid était retrouvé chez 23 malades (43,8%). L'hospitalisation était indiquée dans 30 cas (62,5%) avec admission en secteur de réanimation dans la moitié des cas. Sur le plan clinique, la fièvre était le symptôme le plus fréquent (79 % des cas), suivi par les signes respiratoires (31,2% des cas). La numération formule sanguine a objectivé une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire (8 cas), une neutropénie (6 cas) et une lymphopénie (2 cas). La CRP de 14 enfants (29,2%) était positive. La tomodensitométrie thoracique était pratiquée pour 8 malades, elle a montré des opacités en verre dépoli dans 5 cas. Concernant la prise en charge thérapeutique, l'oxygénothérapie était indiquée dans 15 cas pour une durée moyenne de 3 jours [1 – 8 jours] avec recours à la ventilation non invasive par masque dans 1 cas et aux lunettes à haut débit dans 1 cas. L'héparinothérapie préventive était prescrite pour 7 patients, l'antibiothérapie dans 18 cas. Tous nos patients ont reçu des vitamines (Vit C et D) et Zinc. L'évolution était favorable chez tous nos malades avec une durée moyenne d'hospitalisation de 7 jours.

**Conclusion :** Les pédiatres tunisiens doivent être vigilants face à cette pandémie Covid-19. Le risque de maladie grave existe surtout chez les nourrissons avec nécessité parfois d'une prise en charge spécialisée en milieu de réanimation. Une attention particulière doit être alors consacrée aux mesures préventives qui doivent être alors optimisées.

**Mots clés :** infection à Covid-19, population pédiatrique, caractéristiques épidémiologiques et cliniques.

## INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau virus, de la famille des coronavirus (SARS CoV 2), était identifié comme responsable de plusieurs cas de pneumonies atypiques sévères dans le monde. Dès le début de l'année 2020, les premières observations pédiatriques étaient décrites par des médecins en Chine. Peu d'informations sont disponibles, mais il apparaît que les enfants développent des formes bénignes de Covid-19 [1,2]. cette maladie émergente dans notre population pédiatrique.

## OBJECTIFS

Décrire les particularités cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'infection au SARS CoV 2 dans la population pédiatrique à la première année de la pandémie.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

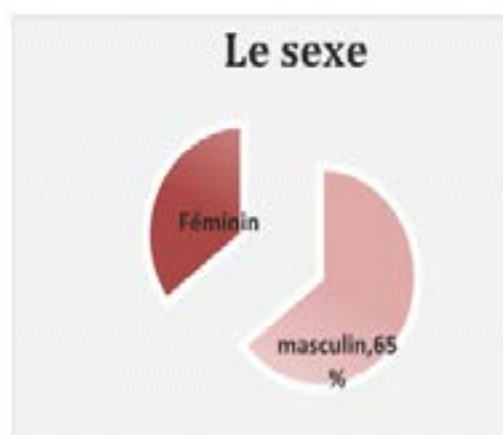
Notre étude était rétrospective descriptive menée au service pédiatrie Farhat Hached Sousse sur une période d'une année, du premier Mars 2020 au 28 Février 2021. Nous avons colligé tous les patients atteints par une infection récente au SARS CoV2 confirmée soit par une PCR SARS CoV 2 ou une sérologie positive à IgM. Nous avons exclu les patients atteints de MIS-C. Nous avons classé la maladie en quatre stades selon la gravité : formes asymptomatiques, légères, modérées, sévères et critiques selon leur présentation à l'admission [3] (tableau I).

**Tableau 1 :** Classification des formes cliniques.

Forme clinique	Signes
Mineure	- Infection respiratoire aiguë haute (fièvre, toux, douleur pharyngée, congestion nasale..) ou tableau digestif
Modérée	- Signes respiratoire : la toux avec ou sans fièvre, sans critère de pneumonie sévère
Sévère	- Polypnée ( $\geq 70$ , $\leq 1A$ et $\geq 50$ cpm après 1 A), SAT oxygène $\leq 92\%$ , SDL apnée intermittentes, anomalies neurologiques; DSH, refus d'alimentation
Critique	-DR nécessitant une Ventilation mécanique, état du choc, défaillance multi viscérale.

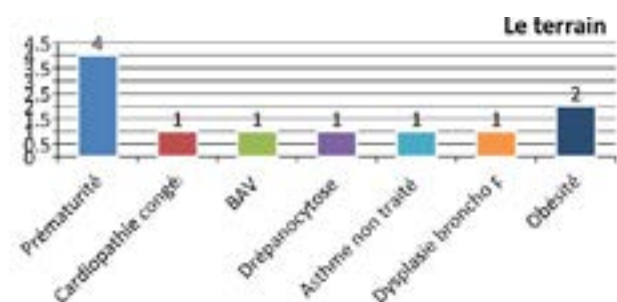
## RÉSULTATS

L'infection au SARS CoV 2 a été retenue chez 48 patients, par une PCR positive chez 46 enfants et par une sérologie positive à IgM dans 2 cas. L'âge moyen des cas confirmés était de 4 ans [10 mois-10 ans]. Une majorité des enfants soit 29 patients (60,4 %) étaient âgés de moins de 2 ans. Le sexe masculin était prédominant dans 31 cas avec un sex ratio (H/F) de 1,8 (Figure1).



**Figure 1 :** Répartition de la population en fonction du sexe.

Nous avons identifié un terrain particulier chez 11 enfants soit une prématurité (4 cas), une obésité (2 cas), une cardiopathie congénitale (1 cas), une dysplasie broncho pulmonaire (1 cas), une drépanocytose (1 cas), un BAV congénital (1 cas) et un cas d'asthme non traité (Figure2).



**Figure 2 :** Antécédents personnels des patients Covid 19 +.

Le contage Covid était identifié chez 23 malades (43,8%). Une symptomatologie d'infection virale était rapportée dans l'entourage de 15 malades. Sur le plan clinique, la fièvre était le symptôme prédominant, notée chez 38 patients (79 % des cas). Elle était rapportée surtout chez les nourrissons. Cette fièvre était associée à une altération de l'état hémodynamique chez 4 nourrissons (8,3% des cas).

La dyspnée était constatée dans 31,2 % des cas (15 cas) et la toux était notée dans 41,5 % des cas (20 cas). A l'examen physique : Une polypnée était objectivée dans 29,1% des cas (14 malades), des signes de luttes dans 25% (14 cas). Une saturation artérielle en oxygène à l'air ambiant <92% était retrouvé chez 32 % des patients.

Des diarrhées et des vomissements étaient objectivés respectivement chez 23% et 12,5% des patients avec des signes de déshydratation dans 8 % des cas. Nous avons aussi noté une rhinorrhée dans 12 cas (25%), une odynophagie dans 5 cas (10,4%), une asthénie dans 6 cas (12,5%), des céphalées dans 4 cas (9%), une anosmie (1 cas), une agueusie (1 cas) et des arthralgies (1 cas). Des signes neurologique (sommolence avec refus de tétée) étaient objectivés chez un patient ayant une coinfection SARS-CoV2 et Neisseria meningitidis .

Les formes mineures et sévères étaient les plus fréquentes. Ils représentaient respectivement 52 % (25) et 39,5 % (19 cas) (Tableau II).

**Tableau 2 :** Caractéristiques cliniques des patients selon les tranches d'âge.

Age des patients		<2 ans	3-10 ans	11-17 ans	Total	
<b>Symptômes (N. %)</b>	<b>Fièvre</b>	25(65.8%)	11(28.9%)	2(5.3%)	38	
	<b>Dyspnée</b>	10(66.7%)	5(33.3%)	0	15	
	<b>Toux grasse</b>	11(78.6%)	3(21.4%)	0	14	
	<b>Toux sèche</b>	2(33.3%)	4(66.7%)	0	6	
	<b>Rhinorrhée</b>	8(66.7%)	2(16.7%)	2(16.7%)	12	
	<b>Odynophagie</b>	0	4(80%)	1(20%)	5	
	<b>Diarrhée</b>	8(72.7%)	2(18.2%)	1(9.1%)	11	
	<b>Vomissement</b>	3(50%)	2(33.3%)	1(9.1%)	6	
	<b>Douleur abdominale</b>	0	4(100%)	0	4	
	<b>Céphalée</b>	0	3(75%)	1(25%)	4	
	<b>Sommolence et refus de tété</b>	1	0	0	1	
	<b>Asthénie</b>	1(16.7%)	4(66.7%)	1(16.7%)	6	
	<b>Anosmie</b>	0	0	1	1	
	<b>Agueusie</b>	0	0	1	1	
	<b>Eruption cutanée</b>	1	0	0	1	
	<b>Arthralgie</b>	0	1	0	1	
		<b>Polypnée</b>	9(64.3%)	5(35.7%)	0	14
		<b>Signes de luttes</b>	10 (83.3%)	2 (16.7%)	0	12
	<b>SAO2 &lt;92 %</b>	12(80%)		3(20%)	15	
	<b>Altération de l'état générale</b>	5 (62.5%)	3(37.5%)	0	8	
	<b>Déshydratation</b>	3(42.9%)	4(57.1%)	0	7	
	<b>Altération de l'état hémodynamique</b>	4	0	0	4	
	<b>Eruption cutanée</b>	1	0	0	1	
	<b>Sommolence + hypotonie</b>	1	0	0	1	
	<b>hyperhémie conjonctivale</b>	0	1	0	1	
<b>Formes cliniques</b>	<b>Légère</b>	12(48%)	9(36%)	0	25	
	<b>Modérée</b>	1(100%)	0	0	1	
	<b>Sévère</b>	13(68.4%)	6(31.6%)	0	19	
	<b>Critique</b>	3(100%)	0	0	3	

L'hospitalisation était indiquée chez 62,5% des malades (30 cas). La moitié des patients étaient sévères ou critiques et nécessitaient une prise en charge dans le secteur de réanimation COVID. Certaines formes sévères étaient particulières avec :

- Un cas d'acidocétose diabétique sévère inaugurale chez une enfant de 3 ans.
- Un état de choc septique avec une coinfection SARS CoV2 et Neisseria meningitidis de séro groupe

b chez un nourrisson de 2 mois.

-Une péricardite avec insuffisance cardiaque chez un nourrisson de 10 mois atteint d'un BAV congénital de type 3.

-Une crise d'hémolyse aigue chez une fille drépanocytaire de 6 ans.

-Un cas de péricardite de grande abondance avec tamponnade chez un enfant âgé de 10 ans nécessitant un drainage en urgence.

-Un cas de SDRA

La radiographie du thorax avait montré un syndrome alvéolo interstitiel dans 27,1% des cas (13 cas). Une angio tomodensitométrie (TDM) thoracique était pratiquée pour 8 patients, une pneumopathie en verre dépoli était retrouvée chez 5 enfants. Aucun cas d'embolie pulmonaire n'était objectivé (tableau III).

**Tableau 3 :** Explorations radiologiques et biologiques des enfants Covid +.

Explorations		Effectif	Pourcentage(%)
<b>Radio Thorax (N=32)</b>	Non faite	18	37.5
	Normale	14	29.2
	Syndrome alvéolo interstitiel bilatéral	13	27.1
	Distension thoracique	2	4.2
	Cardiomégalie	1	2.1
<b>TDM thoracique (N=8)</b>	Collapsus partiel lobaire bilatéral avec troubles ventilatoires	1	2.1
	Lésions séquellaire de DBP	1	2.1
	Normale	1	2.1
	Pneumopathie évocatrice du SARS cov 2 avec atteinte >70%	1	2.1
	Pneumopathie évocatrice du SARS cov 2 avec atteinte entre 10-25%	1	2.1
	Pneumopathie évocatrice du SARS cov 2 avec atteinte <10%	1	2.1
	Pneumopathie évocatrice du SARS cov 2 avec atteinte entre 50-75%	1	2.1
	Pneumopathie évocatrice du SARS cov 2 avec atteinte entre 25-50%	1	2.1
<b>Ecographie cardiaque (N=4)</b>	Tamponnade	1	2.1
	myocardite +FEVG basse	1	2.1
	Normale	2	4.1

L'hospitalisation était indiquée chez 62,5% des malades (30 cas). La moitié des patients étaient sévères ou critiques et nécessitaient une prise en charge dans le secteur de réanimation COVID. Certaines formes sévères étaient particulières avec :

- Un cas d'acidocétose diabétique sévère inaugurale chez une enfant de 3 ans.

- Un état de choc septique avec une coinfection

SARS CoV2 et Neisseria meningitidis de sérotype b chez un nourrisson de 2 mois.

-Une péricardite avec insuffisance cardiaque chez un nourrisson de 10 mois atteint d'un BAV congénital de type 3.

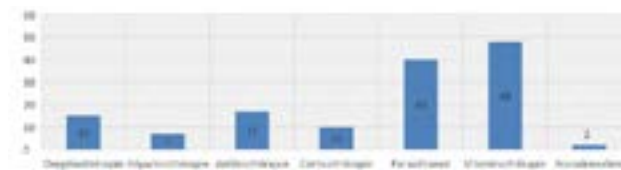
-Une crise d'hémolyse aigue chez une fille drépanocytaire de 6 ans.

-Un cas de péricardite de grande abondance avec tamponnade chez un enfant âgé de 10 ans nécessitant un drainage en urgence.

-Un cas de SDRA

La radiographie du thorax avait montré un syndrome alvéolo interstitiel dans 27,1% des cas (13 cas). Une angio tomodensitométrie (TDM) thoracique était pratiquée pour 8 patients, une pneumopathie en verre dépoli était retrouvée chez 5 enfants. Aucun cas d'embolie pulmonaire n'était objectivé (tableau III). La numération formule sanguine était normale dans 14 cas et elle avait objectivé une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire dans 8 cas, une neutropénie dans 6 cas et une lymphopénie dans 2 cas. La CRP était positive chez 14 enfants (29, 2%). Des taux de D-Dimères > 500 ng/ml étaient retrouvés dans 8 cas (16, 7 %). Des Pro BNP > 200 pg/ml étaient objectivés chez 5 enfants (10.4%) et des LDH >300 UI/L dans 4 cas (8,3%).

Concernant la prise en charge thérapeutique, l'oxygénothérapie était indiquée à 15 enfants pour une durée moyenne de 3 jours [1 - 8 jours] avec recours à la ventilation non invasive dans 1 cas et aux lunettes à haut débit dans 1 cas. L'héparinothérapie préventive était prescrite pour 7 patients, des antibiotiques étaient administrés à 18 patients. Dix malades avaient reçu des corticoïdes. La vitamine D et vitamine C ainsi que le Zinc étaient prescrit pour tous nos patients. L'évolution était favorable chez tous nos malades avec une durée moyenne d'hospitalisation de 7 jours [3-21 jours]. (Figure 3).



**Figure 3 :** Prise en charge thérapeutique.

## DISCUSSION :

Nous dégageons à partir de notre étude, certaines caractéristiques épidémiologiques de l'infection à Covid 19 chez l'enfant. Nous avons colligé 48 cas sur une période de 1 an. L'âge moyen était de 4 ans avec une nette prédominance masculine. Certains patients avaient une maladie chronique sous-jacente (23 %) (11 malades). Nos résultats étaient conformes aux données de la littérature. En effet, dans une revue systémique incluant 7780 enfants, une prédominance masculine a été aussi constatée et 65 % des malades Covid positifs avaient une affection chronique sous-jacente [4]. Par contre, l'infection au SARS CoV 2 semble toucher les enfants

les plus âgés avec un âge moyen entre 8-9 ans [4]. La symptomatologie clinique est peu spécifique et souvent indissociable des tableaux d'autres virus respiratoire. Dans la plupart des cas, ils développent des symptômes légers comme la fièvre, fatigue, la congestion nasale, ou des symptômes gastro-intestinaux. Ali Ahmed et al [5] dans une revue systématique, ont constaté que les symptômes les plus courants étaient la fièvre (54 %), la toux (33%), par contre la dyspnée n'a été observée que dans 3 % des cas. Des données issues de patients âgés de moins de 18 ans diagnostiqués et/ou hospitalisés avec une maladie Covid-19 (N = 55 270) entre janvier et juin 2020 aux Etats Unis, Europe (Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni, Allemagne et France) et en Asie (Corée du Sud et Chine) [6], ont démontré que la fièvre et la toux étaient les symptômes les plus fréquents, avec des pourcentage entre (4,8 -28,1%) et (2,8-14,5%) respectivement, la dyspnée était objectivée chez 0,3 à 10,9 % des malades.

Dans notre étude, la dyspnée était particulièrement fréquente (31,2 %) objectivée majoritairement pour les enfants âgés moins de 2 ans. Ce pourcentage pouvait être expliqué par l'immaturation des poumons par rapport aux poumons adultes : le diamètre des voies respiratoires est plus petit et s'obstrue facilement en cas d'œdème [6]. Les manifestations neurologiques impliquant les systèmes central et périphérique ont été décrites chez les enfants [7]. Il peut y avoir une association entre les changements immunologiques pendant l'infection à COVID-19 et ces symptômes, aussi, le récepteur cellulaire du SRAS CoV 2 est l'ACE II, qui s'exprime aussi dans les neurones et les cellules gliales, de sorte qu'il peut causer une invasion directe du système nerveux. Dans notre étude, on a objectivé une symptomatologie neurologique dans un seul cas. C'était un nourrisson de 2 mois admis pour hypotonie avec refus de tété et qui avait une coinfection par le SARS CoV 2 avec le Neisseria meningitidis. Cette coinfection a été aussi décrite dans la population adulte chez une femme de 22 ans [8]. Comme toute infection virale, la COVID-19 peut être responsable du développement d'une éruption cutanée. A Wuhan, 0,2 % des cas confirmés présentaient des symptômes cutanés [9]. Toutefois, une éruption maculo papulaire a été observée dans 47 % des cas de COVID-19 en Espagne et était associée à des cas graves [10]. Comme pour les adultes, certaines études suggèrent que la perte d'odeur ou du goût peut être spécifique à l'infection à COVID-19 chez les enfants [11].

Les enfants infectés peuvent être asymptomatiques et sont détectés par le dépistage en raison de leur contact étroit avec des adultes positifs. Dans une étude portant sur 2143 enfants, 13 % des cas confirmés de COVID 19 étaient asymptomatiques [12]. Dans notre travail, on n'a pas inclus les cas asymptomatiques. Les enfants ont tendance à présenter une symptomatologie bénigne les comparant avec la population adulte avec une morta-

lité rare [13]. Nos résultats cliniques ont révélé une prédominance des formes légères (52 %).

Par ailleurs, le pourcentage des formes sévères était remarquable (39,5%). Ceci peut être expliqué par la fréquence de la maladie dans la tranche d'âge <2 ans dans notre série et la susceptibilité de ces nourrissons à développer des formes sévères surtout pour les moins de 1 an [3].

Stefania et al [14], dans une étude italienne portant sur 3836 patients âgés de moins de 18 ans, ont constaté que le taux d'hospitalisation était de 13,3 % et que les enfants âgés de 2 à 6 ans étaient le plus souvent admis dans une unité de soins intensifs (USI). Dans notre travail, l'hospitalisation en réanimation a concerné deux tranches d'âge les nourrissons (<2 ans) et les enfants entre 3 et 10 ans. Dans une étude européenne, le risque d'admission aux soins intensifs était plus important chez les patients hospitalisés souffrant de maladies pulmonaires chroniques, de maladies cardiaques congénitales ou de maladies neurologiques [15], ceci était le cas aussi pour nos malades.

Ivannerabone et al [16] ont recueilli des données sur le diabète, l'acidocétose diabétique (ACD) et l'infection Covid 19 chez des patients présentant un diabète de type 1 diagnostiqué de nouveau ou déjà connu entre 20 février et le 14 avril 2019 et 2020, dans tous les centres pédiatriques du diabète italiens, ils ont conclu qu'il y a eu une augmentation des cas graves d'ACD (44,3% en 2020 comparative-ment à 36,1% en 2019). Ceci est le cas d'un patient de notre série, âgé de 3 ans admis pour un tableau d'acidocétose diabétique sévère. Son PCR SARS COV 2 était positif.

Il est possible que le SRAS-CoV-2 soit lui-même diabétogène, semblable à ce qui a été observé chez les patients atteints du coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère [17]. Un seul cas n'est pas suffisant pour étayer cette hypothèse et un travail dans ce sens serait intéressant.

Sur le plan biologique : La lymphocytose était plus fréquente (61 %) que les lymphopénies (16 %) [5]. La lymphopénie est souvent décrite chez les adultes [18]. La neutropénie a été rapportée dans 6 % des cas mais jamais moins de 500 dans l'étude de Ludvigsson JF [19]. Nos résultats sont concordants avec ces constatations hématologiques décrites dans la littérature.

Concernant le lien entre la lymphopénie et la sévérité de la maladie, Ludvigsson et al [19] ont démontré que la lymphopénie est associée à la gravité des cas, de même, YufangShi et al [20] ont montré que l'orage cytokinique et la lymphopénie caractérisent les patients sévères.

Dans notre étude, c'était l'hyperleucocytose qui est corrélée aux formes graves (8,6% pour les formes légères à modérée VS 28,6 % dans les formes sévères à critiques (p=0.05).

Sur le plan radiologique : il y a actuellement peu d'informations disponibles décrivant les images radiologiques pédiatriques du COVID-19. La radio-



graphie thoracique chez les patients pédiatriques, suspectés ou confirmés, peut objectiver des opacités inégales avec une prédominance périphérique. Cependant, elle est moins sensible que la tomodensitométrie (TDM) pour détecter les anomalies parenchymateuses [21]. Selon les critères énoncés par l'American College of Radiology (ACR), l'imagerie n'est pas indiquée chez un enfant immuno-compétent de plus de 3 mois qui ne nécessite pas d'hospitalisation. Cependant, une radiographie du thorax normale n'exclut pas l'atteinte pulmonaire chez les enfants atteints par le virus. Concernant les résultats de la TDM thoracique observés chez les cas de COVID-19, une étude colligeant 98 malades, dans plusieurs groupes d'âge, a révélé que les patients pédiatriques (<18 ans) présentaient des lésions pulmonaires de taille plus réduite par rapport aux adultes. Les lésions les plus courantes sont l'aspect de verre dépoli bilatéral périphérique et/ou sous-pleural souvent dans les lobes inférieurs. Le scanner doit être réservé aux enfants hospitalisés symptomatiques. Ainsi, l'American College de radiologie recommande actuellement de ne pas utiliser la TDM comme test de dépistage de première ligne pour diagnostiquer COVID-19 et déclare que cet examen devrait être réservée aux patients hospitalisés symptomatiques ayant des indications cliniques spécifiques [21].

Concernant la prise en charge thérapeutique, Le traitement était essentiellement symptomatique. En effet, actuellement, il n'y a pas de données provenant d'essais cliniques contrôlés pour soutenir l'utilisation des médicaments dans le COVID-19[5]. Dans notre étude, aucun patient n'a été traité par un traitement antiviral. Avec le recours au traitement symptomatique, on a pu gérer les formes sévères et critiques et aucun décès n'a été enregistré dans notre service au cours de la période d'étude.

## CONCLUSION :

Les pédiatres en Tunisie doivent être vigilants face à cette pandémie COVID-19. L'infection par le SARS COV 2 peut être responsable d'une atteinte respiratoire et/ou hémodynamique grave surtout chez les nourrissons. Des campagnes de sensibilisation et des mesures préventives doivent être alors optimisées dans notre pays.

## REFERENCES

- [1] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):669-677.
- [2] COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Corrigendum to "Coronavirus Disease-19: The First 7,755 Cases in the Republic of Korea" [Osong Public Health Res Perspect 2020;11(2):85-90]. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020 Jun;11(3):146.
- [3] INEAS – Guide Parcours du Patient Suspect ou Confirmé par le COVID-19- Novembre 2020.
- [4] Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F et al . COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Jun 26;24:100433.
- [5] Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: A systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatr*. 2020 Oct;109(10):1948-1955.
- [6] Duarte-Salles T, Vizcaya D, Pistillo A, Casajust P, Sena AG et al . Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Oct 30:2020.10.29.20222083
- [7] Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C et al . Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1440-1445.
- [8] Gallacher SD, Seaton A. Meningococcal meningitis and COVID-19 co-infection. *BMJ Case Rep*. 2020 Aug 25;13(8):e237366.
- [9] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ et al . China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
- [10] Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G and al . Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-77.
- [11] King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. *CMAJ*. 2021 Jan 4;193(1):E1-E9.
- [12] Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702.
- [13] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J and al . Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
- [14] Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM and al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4):e2020009399.

- [ 15 ] Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M and al . COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661.
- [ 16 ] Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care*. 2020 Nov;43(11):2870-2872.
- [ 17 ] Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM and al . COVID-19 WORKING GROUP. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020 Oct;146(4):e2020009399.
- [ 18 ] Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, Cataldo R et al . The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):724-732.
- [ 19 ] Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1088-1095.
- [ 20 ] Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May;27(5):1451-1454.
- [ 21 ] Foust AM, Phillips GS, Chu WC, Daltro P and al . International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting, and Imaging Study Recommendations. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr 23;2(2):e200214.

# Prévalence de la dysplasie pulmonaire chez les grands prématurés admis pour maladie des membranes hyalines

Methlouthi. J <sup>(1,3)</sup>, Bellaleh . M <sup>(1,3)</sup>, Bouguila. J <sup>(2,3)</sup>, Khelifi. A <sup>(1,3)</sup>, Mghirbi. O <sup>(1,3)</sup>,  
Ghuith.A <sup>(1,3)</sup>,  
Ben Guedria. M <sup>(2,3)</sup>, Mellasi. I <sup>(2,3)</sup>, Nouri. S <sup>(1,3)</sup>, Mahdhaoui. N <sup>(1,3)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de réanimation néonatale de Sousse

<sup>(2)</sup> Service de Pédiatrie, CHU F.Hached de Sousse

<sup>(3)</sup> Faculté de médecine de Sousse

## RESUMÉ

Depuis les premières descriptions il y a plus de 40 ans, l'épidémiologie et la physiopathologie de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) ont évolué. La nouvelle forme affecte principalement les nourrissons nés de moins de 1500 g et 32 semaines de gestation. Bien que plusieurs facteurs de risque individuels aient été identifiés, la DBP résulte probablement d'une interaction complexe entre des poumons immatures sur le plan du développement et de multiples expositions périnatales et postnatales. Sa prévalence en Tunisie est mal connue. Nous avons réalisé cette étude dans l'objectif principal d'identifier la prévalence de la DBP parmi les prématurés de moins de 33 SA admis dans notre service de réanimation néonatale au centre de maternité et de néonatalogie de Sousse (CMNS) pour maladie des membranes hyalines (MMH). Nous avons mené une étude descriptive corrélationnelle monocentrique, sur une période de trois ans, auprès des grands prématurés hospitalisés pour MMH. Le nombre de nouveau-nés répondant aux critères d'inclusion était de 206. Parmi eux 142 ont survécu plus de 28 jours dont 18 ont pu être diagnostiqués comme souffrant de DBP. Aucun nouveau-né n'est sorti à domicile sous oxygène. La prévalence de la DBP parmi les grands prématurés admis pour MMH était de 8.73%. Elle était de 12.7% survivants. Le terme moyen de ces 18 nouveau-nés était de 28,5 SA (+/- 1,9SA) et le poids moyen était de 1,274 (+/- 445g). Le sexe ratio était de 1,25. La corticothérapie anténatale était administrée chez 12 parturientes. La MMH était classée sévère de stade III ou IV dans 10 cas. Tous les nouveau-nés ont reçu le surfactant dans un délai médian de 4 heures [3-5 h]. Un seul avait eu besoin d'une deuxième dose pour une MMH sévère. Le nombre de nouveau-nés ayant eu besoin d'une ventilation mécanique était de 14. Les autres ont été gardés sous CPAP seule. La durée médiane de la CPAP, la VACI et l'OHF étaient respectivement de 312, 144 et 24 heures. Une infection associée aux soins (IAS) avait compliqué l'évolution de 88,9% des cas. Le décès était survenu secondairement chez 4 patients, il était en rapport avec une décompensation de la DBP par une infection virale (bronchiolite). Pour les survivants, la durée d'hospitalisation médiane était de 68 jours [46-82 jours].

**Mots clés :** Dysplasie broncho-pulmonaire, nouveau-né prématuré, maladie des membranes hyalines

## ABSTRACT

Since the first descriptions over 40 years ago, the epidemiology and pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia (BPD) have evolved. The new form mainly affects infants born under 1500g and 32 weeks gestation. Although several individual risk factors have been identified, BPD likely results from a complex interaction between developmentally immature lungs and multiple perinatal and postnatal exposures. Its prevalence in Tunisia is not well known. We carried out this study with the main objective of identifying the prevalence of BPD among premature infants less than 33 weeks old admitted to our neonatal intensive care unit at the Sousse maternity and neonatal center (CMNS) for respiratory distress syndrome (RDS). We conducted a single-center, descriptive correlational study, over a three-year period, among extremely premature infants hospitalized for RDS. The number of newborns meeting the inclusion criteria was 206. Of these 142 survived more than 28 days, 18 of which could be diagnosed as suffering from BPD. No newborn baby has been taken home on oxygen. The prevalence of BPD among very premature infants admitted for RDS was 8.73%. it was 12.7% among survivors. The mean term of these 18 newborns was 28.5 WA

(+/- 1.9 weeks) and the mean weight was 1.274 (+/- 445g). The sex ratio was 1.25. Antenatal corticosteroid therapy was administered to 12 mothers. RDS was classified as severe stage III or IV in 10 cases. All newborns received the surfactant within a median of 4 hours [3-5 h]. Only one needed a second dose for severe RDS. The number of newborns requiring mechanical ventilation was 14. The others were kept on CPAP alone. The median duration of CPAP, SIMV, and OHF were 312, 144 and 24 hours, respectively. A healthcare associated infection (HAI) complicated the course of 88.9% of cases. Death occurred secondarily in 4 patients, it was related to BPD decompensation by viral infection (bronchiolitis). For survivors, the median length of hospital stay was 68 days [46-82 days].

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia, premature newborn, respiratory distress syndrom

## INTRODUCTION

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est l'une des séquelles les plus fréquentes chez les nouveau-nés prématurés. Aux États-Unis, elle touche 10 000 à 15 000 nouveau-nés par an, dont environ 50% sont des nouveau-nés dont le poids à la naissance est inférieur à 1000 g [1]. Elle découle de multiples agressions anté et post-natales sur un poumon immature. La DBP prédispose les nouveau-nés à une hospitalisation prolongée en période néonatale et à une mortalité et une morbidité infantiles importantes. Cette morbidité est essentiellement respiratoire, cardiovasculaire chronique et neurologique [2].

Sa prévalence en Tunisie est mal connue. Nous avons réalisé cette étude dans l'objectif principal d'identifier la prévalence de la DBP parmi les prématurés de moins de 33 SA admis dans notre service de réanimation néonatale de niveau III pour maladie des membranes hyalines.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Pour répondre à nos objectifs, nous avons mené une étude descriptive corrélationnelle monocentrique menée, sur une période de trois ans, auprès des grands prématurés hospitalisés au service de néonatalogie du centre de maternité et de néonatalogie de Sousse (CMNS) pour maladie des membranes hyalines.

## RÉSULTATS

Durant la période d'étude, nous avons recensé 30099 naissances vivantes (NV) au CMNS, parmi lesquelles 2547 étaient nés prématurés, soit un taux de prématurité de 8,5% NV. Une maladie des membranes hyalines (MMH) a été diagnostiquée chez 297 parmi 2119 nouveau-nés admis dans le service de réanimation néonatale pour détresse respiratoire. Ainsi, L'incidence de la MMH parmi les nouveau-nés ayant une détresse respiratoire était de 14%. Parmi les 297 nouveau-nés, 206 répondaient à nos critères d'inclusion et étaient nés entre 26 et 32SA+6j. Parmi eux 142 ont survécu plus de 28 jours dont 18 ont pu être diagnos-

tiqués comme souffrant de DBP. Aucun nouveau-né n'est sorti à domicile sous oxygène.

La prévalence de la DBP parmi les grands prématurés admis pour MMH était de 8.73%. Elle était de 11.7% survivants. Le terme moyen des 206 nouveau-nés inclus dans notre étude, était de 29,3 SA (+/-1,9) et le poids de naissance moyen était de 1352g (+/-3 96). Le sexe ratio était de 1,17. La grossesse était mono-foetale dans 67,5% des cas. Une pathologie gravidique était présente dans 75,2% des cas. Il s'agissait d'un diabète dans 11 cas et d'une pré-éclampsie dans 37 cas. Cette grossesse était induite dans 9,7% des cas. L'accouchement a eu lieu par césarienne dans 52,9% des cas. Une chorioamniotite a compliqué sept de ces grossesses. Un peu plus que la moitié (51%) des femmes ont eu des corticoïdes anténataux. Les autres ont consulté tardivement et leurs accouchements étaient imminents. La MMH était de stade III ou IV dans 58,7% des cas. Le surfactant a été administré chez 94,7% des nouveau-nés. Deux doses étaient nécessaires chez 45 nouveau-nés. Un canal artériel hémodynamiquement significatif était diagnostiqué chez 18 nouveau-nés (8,7%).

Une ventilation mécanique était nécessaire chez 124 nouveau-nés. Le monoxyde d'azote était administré chez 21 nouveau-nés chez qui une HTAP clinique et échographique a été mise en évidence. Le taux de mortalité était de 38,3% (Tableau I).

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques des nouveau-nés ayant survécu au-delà de 28 jours

Caractéristiques cliniques	Survivants au-delà de 28j avec DBP	Survivants au-delà de 28j sans DBP
PN (Moyenne ET)	1274 (+/- 445g)	1477 (+/-366g)
AG (Moyenne ET)	28,5 (+/- 1,9 SA)	30 (+/- 1,6 SA)
Male/femelle (N)	10/8	67/57
Isolée (N)	0	11 (8,9%)
Monofœtale (N)	15	97 (78,2%)
Pathologie gravidique (N):	15	98 (79%)
- Diabète	2	8
- Pré-éclampsie	4	22
Césarienne (N)	10	72 (58%)
Appar<5 à 5 min (N)	12	108 (87%)
Chorioamniotite (N)	1	4
Corticoides anténataux (N)	12	66 (53,2%)
MMH stade (N):		
- III	8	43 (34,6%)
- IV	2	12
Surfactant (N):		
- 1 dose seulement	17	117 (94,4%)
- 2 doses	1	14
INSURE	1	45 (38,5%)
INHFP (N)	8	42 (33,9%)
Délai entre naissance et surfactant	4h [3-5h]	4h [3-6h]
Troubles hémodynamiques (N)	8	28 (22,6%)
CAP traité (N)	3	10 (8%)
Ventilation mécanique (N):		
- VNI	18	111 (89,5%)
- VACI	13	75 (60,5%)
- OHF	2	13 (10,5%)
Durée de la VNI (Médiane)	312 h Q[72-720h ]	48 h Q[24-108]
Durée de la VACI (Médiane)	144 h Q [36, 431]	58 h Q[24-144]
Durée OHF (Médiane)	24 h [24-24]	24h Q[14-155]
HTAP-ND	1	3 (2,4%)
IAS	16	61 (49,2%)
ECUN	2	7 (5,6%)
Durée de l'hospitalisation (Médiane)	68] Q [46-82]	33,5] Q[22-46]
Mortalité	4 (22,2%)	11 (8,87%)
Total	18	124

Parmi les 142 nouveau-nés ayant survécu au-delà de 28 jours, 18 avaient une DBP. Le terme moyen de ces 18 nouveau-nés était de 28,5 SA (+/- 1,9SA) et le poids moyen était de 1,274 (+/-445g). Le sexe ratio était de 1,25. La grossesse était spontanée dans tous les cas et mono-foetale dans 83,3% des cas. Une pathologie gravidique était retrouvée dans 15 cas, il s'agissait d'un diabète gestationnel dans 2 cas et d'une toxémie gravidique dans 4 cas. Une chorioamnionite a compliqué l'évolution d'une grossesse monofoetale.

L'accouchement a eu lieu par césarienne dans 55,6% des cas. Le score d'Apgar à 5 min était supérieur à 5 chez 12 nouveau-nés.

Les corticoïdes anténataux étaient administrés dans 66,7% des cas. Une MMH sévère de stade III ou IV a été retrouvée dans 55,6% des cas. 94,4% des nouveau-nés ont nécessité le surfactant. Un seul n'a pas eu le surfactant puisqu'il était initialement sous CPAP avec une FIO<sub>2</sub> inférieure à 30%.

Un nouveau-né a, par ailleurs, eu besoin de deux doses de surfactant pour une MMH sévère. Ce surfactant était administré par la technique « INSURE » dans un cas. Le délai médian entre la naissance et l'administration de surfactant était de 4 heures [3-6 h]. Le nombre de nouveau-nés ayant eu besoin d'une ventilation mécanique était de 14. Les autres ont été gardés sous CPAP seule. Les délais médians de la CPAP, la VACI et l'OHF étaient respectivement de 312, 144 et 24 heures. Un nouveau-né avait une HTAP clinique et échographique traitée par monoxyde d'azote. Une infection associée aux soins (IAS) a compliqué l'évolution de 88,9% des nouveau-nés. Le taux de mortalité secondaire de ces patients était de 22,2% des cas et c'était en rapport avec une décompensation de sa DBP par une infection virale (bronchiolite) dans tous les cas. La durée d'hospitalisation médiane était de 68 jours [46-82 jours].

## DISCUSSION

La DBP a été décrite pour la première fois en 1964, par Shepard et al. [3] qui ont rapporté la fibrose pulmonaire chez une série de nouveau-nés prématurés ventilés mécaniquement. Trois ans plus tard, Northway et al. (1967) [4] ont inventé le terme dysplasie broncho-pulmonaire dans une description fondamentale des caractéristiques cliniques, pathologiques et radiographiques de la maladie pulmonaire observée chez 32 prématurés, dont l'âge gestationnel moyen était de 34 semaines et le poids de naissance moyen était de 2200 g, après une exposition prolongée à l'oxygène et à la ventilation mécanique. En 1978, le National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) [5] a défini la DBP comme une exposition à l'oxygène de 28 jours avec des changements radiographiques caractéristiques [6]. Dix ans plus tard, Shennan et al. (1988) [6] ont rapporté que l'oxygénodépendance à 36 semaines d'âge gestationnel prédisait mieux les séquelles pulmonaires de la DBP chez les moins 1500 g. L'introduction de stratégies de ventilation plus douces, de corticostéroïdes prénatals et d'un traitement par

surfactant dans les dernières décennies ont changé la physiopathologie de la DBP associée à la prématurité. La DBP est maintenant une constatation peu fréquente chez les nouveau-nés avec un poids de naissance supérieur à 1500 g et dépassant 32 semaines de gestation [7].

En 1998, Hussain et al. [8] ont comparé l'histologie pulmonaire des nouveau-nés prématurés exposés et non exposés au surfactant, atteints de DBP. Les nouveau-nés ayant reçu le surfactant présentaient un modèle de DBP plus diffus. Le nombre d'alvéoles et de capillaires est réduit, mais avec moins de zones d'hyperinflation et de collapsus focal classique chez les nouveau-nés n'ayant pas reçu de surfactant. Les lésions des voies respiratoires, l'inflammation et la fibrose parenchymateuse étaient également moins importants chez les nouveau-nés traités par le surfactant. Ces différences histologiques ainsi que le changement de prévalence de la DBP après l'introduction du surfactant a conduit à la distinction entre « ancienne » et « nouvelle » BPD [9].

Depuis 2000, le diagnostic de DBP et l'évaluation de sa sévérité répondent à une définition consensuelle basée sur une double évaluation de l'oxygénodépendance à 28 jours de vie et au terme corrigé de 36 semaines d'aménorrhée (SA) [10]. C'est le degré d'oxygénodépendance à 36 SA qui définit la sévérité de la DBP.

Le premier facteur identifié et probablement le plus important, est celui de l'immaturation de l'hôte. En effet, la prévalence de la DBP augmente significativement avec le degré de prématurité [11].

En Europe, le taux moyen de DBP à 36 SA est de 15,8 % chez les prématurés de moins de 32 SA avec des variations de 10,5 à 21,8 % selon les pays [12]. En France, la cohorte EPIPAGE 2 (2011) retrouvait des taux de DBP sévères de 8 % à 28 SA, 3 % à 29 SA, moins de 2 % entre 30 et 31 SA et nuls entre 32 et 34 SA [13].

Dans le cas de la prématurité extrême, les taux de DBP modérée ou sévère, étaient évalués dans les cohortes EPICURE 2 [14], EXPRESS [15] et le réseau américain NICHD [16] à 85-100 % à 22 SA, 75-85 % à 23 SA, 70-80 % à 24 SA, 55-75 % à 25 SA et 45-60 % à 26 SA.

Besnard et al. [12] avaient rapporté un taux de DBP de 16,2 % avec une répartition selon l'âge gestationnel de : 36% chez les moins de 28 SA, 20% entre 28-30 SA et 4,5% pour un AG > 30 SA.

Dans les séries tunisiennes, Ben Belhassen [17] a rapporté une prévalence de DBP de 0,5 %. SMAALI [20] a rapporté un taux de DBP de 8,8%.

Notre travail a mis en évidence une prévalence de 8,73 % grands prématurés admis pour détresse respiratoire néonatale en rapport avec une maladie des membranes hyalines. La prévalence de la DBP parmi les grands prématurés ayant survécu au-delà de 28 jours était de 12,7%.

Le premier facteur identifié, et probablement le plus important, est celui de l'immaturation de l'hôte. L'incidence de la DBP augmentant très significati-

vement avec le degré de prématurité [18,19,25]. Le terme a été retrouvé dans notre étude comme un facteur statistiquement associé à la DBP avec un  $p$  à 0.01. Les prématurés de moins de 28SA avaient un risque de 6.64 plus important d'avoir une DBP par rapport aux autres.

Indépendamment du terme, le poids de naissance joue également un rôle majeur selon les études (18). Ce facteur n'a pas été retrouvé dans notre étude. Ceci est probablement expliqué par le taux de mortalité avoisinant les 40% des moins de 1000 g.

Les enfants hypotrophes ayant un risque majoré de DBP [19]. Dans la population des nouveau-nés ayant un très faible poids de naissance, cette prévalence était de 36% dans la série de Cheng [11] et de 27% dans la série de Lapeyre [20].

Les corticostéroïdes anténataux accélèrent la maturation des poumons ainsi que d'autres organes et représentent les piliers du traitement prophylactique des prématurés.

Malgré la diminution du nombre des décès néonataux des prématurés, la fréquence de la MMH, de l'hémorragie intra-ventriculaire et de l'entérocolite ulcéro-nécrosante, les taux de DBP ne se sont pas améliorés [21].

Ceci a été également retrouvé dans notre étude puisque la corticothérapie anténatale n'a pas été retrouvée comme facteur associé à la DBP. Il est incertain si ce résultat est dû à un véritable manque d'effet bénéfique des corticostéroïdes anténataux ou à une puissance statistique insuffisante pour ce critère de jugement particulier.

Une récente revue Cochrane a révélé une réduction des besoins d'assistance respiratoire, des pressions ventilatoires, des besoins en oxygènes et de la durée de la ventilation chez les prématurés ayant eu des corticoïdes anténataux [21]. Cependant, la DBP n'a pas été significativement réduite.

Le sexe masculin est également associé à un risque plus élevé de DBP [18]. Ceci n'a également pas été validé dans notre étude.

La ventilation mécanique et la supplémentation en oxygène sont essentielles pour sauver la vie des prématurés gravement malades. Il y a, cependant, des inquiétudes quant aux séquelles préjudiciables de ces thérapies. Les études expérimentales montrent un lien direct entre le barotraumatisme et volotraumatisme induits par la ventilation mécanique et modifications pathologiques structurales et inflammatoires dans les poumons d'animaux qui miment la DBP humaine [22].

L'oxygène supplémentaire peut provoquer une toxicité conduisant à des effets indésirables dans le poumon en développement et d'autres organes [18].

L'utilisation précoce de la ventilation non invasive ainsi que les méthodes « less invasive surfactant therapy :LISA » et « intubation surfactant extubation et relais CPAP : INSURE) ont été retrouvées dans les études comme moyens protecteurs contre la dysplasie bronchi-pulmonaire.

Dans une analyse secondaire de l'essai Caffeine for

Apnea of Prematurity (CAP), deMauro et al. [23] ont trouvé des taux plus élevés de DBP chez les nourrissons qui ont été intubés à la naissance par rapport à ceux qui ont été stabilisés avec une ventilation non invasive en pression positive (CPAP).

Notre étude a révélé que la méthode « INSURE » était un facteur protecteur contre la DBP avec un  $p=0.019$  et un OR à 0.12. En revanche une ventilation mécanique de plus de 10 jours était un facteur indépendant associé à la survenue de la DBP.

En revanche dans notre étude, l'IAS a été retrouvée comme associée à un risque important de DBP ( $P=0.022$  et OR= 5.11). En effet, l'alvéolite infectieuse entraîne une destruction locale et/ou une inactivation permanente de  $\alpha$ -1-antitrypsine ce qui entraîne une levée d'inhibition sur l'élastase à l'origine d'une destruction alvéolaire [24].

Concernant les facteurs environnementaux, la durée et le degré d'exposition à l'oxygène, et la durée de ventilation mécanique sont les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés [18]. Les études expérimentales sur modèles animaux ont confirmé les effets délétères de ces facteurs sur le développement pulmonaire distal, avec des alvéoles simplifiées et larges témoignant d'un arrêt de l'alvéologénèse. L'inflammation anté- et postnatale contribue également très significativement au développement d'une DBP, aussi bien expérimentalement qu'en clinique humaine [24]. La présence de certains agents infectieux spécifiques dans les voies aériennes comme *Ureaplasma urealyticum* ou Adenovirus a été associée à un plus grand risque de DBP [18]. Les infections bactériennes postnatales précoces ou tardives augmentent également le risque de DBP. L'existence d'un stimulus inflammatoire anténatal comme la chorioamniotite serait aussi susceptible de moduler le risque de DBP avec cependant des résultats contradictoires d'une étude à l'autre [24]. Enfin, des facteurs hémodynamiques contribuent également au risque de DBP comme la persistance du canal artériel et des apports hydro-sodés excessifs au cours des premiers jours de vie [24].

Les facteurs retrouvés comme associés à un risque important de survenue de la DBP étaient : un terme inférieur à 28 SA, une ventilation non invasive de plus de 07 jours, une ventilation mécanique de plus de 10 jours et une infection associée aux soins. En revanche la méthode « Intubation-surfactant -extubation : INSURE » qui consiste en une administration de surfactant et une extubation sans ventilation mécanique était un facteur protecteur contre la DBP.

Une régression logistique linéaire a été réalisée afin d'enlever les facteurs de confusion. Nous avons retenu comme facteurs indépendants à la survenue d'une DBP un terme inférieur à 28SA, une ventilation mécanique de plus de dix jours et une infection associée aux soins.

## REFERENCES

- [1] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010;126:443–456.
- [2] Cotten MC, Oh W, McDonald S, et al. Prolonged hospital stay for extremely premature Infants :risk factors, center differences, and the impact of mortality on selecting a best performing center. *J Perinatol* 2005(25):650–65
- [3] Shepard F, Gray J, Stahlman MT. Occurrence of pulmonary fibrosis in children who had idiopathic RDS. *J Pediatr* 1964; 65:1078.
- [4] Northway W, Rosan R, Porter D. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *Broncho pulmonary dysplasia*. *N Engl J Med* 1967; 276:357–368.
- [5] Washington, DC: National Institutes of Health. Report of Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia. 1979:80–1660.
- [6] Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527–532.
- [7] Bancalari E, Claure N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63–71
- [8] Hussain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in Post surfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29:710–717.
- [9] Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999; 46:641–643.
- [10] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–9
- [11] Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1715–22
- [12] Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, Milligan D, Boerch K, Agostino R et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008;121(4):e936–44
- [13] Ancel PY, Goffinet F, Group EW. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14:97
- [14] Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term Outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPI Cure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976
- [15] Serenius F, Sjons G, Blennow M, Fellman V, Holmstrom G, Marsal K et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(1):27–37
- [16] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56.
- [17] BEN BELHASSEN R. La prématurité : épidémiologie, étiologies et pronostic néonatal. Etude prospective au centre de maternité et de néonatalogie de Tunis. . Thèse de Médecine, Tunis. 2011
- [18] A. Hadchouel, C. Delacourt. Dysplasie bronchopulmonaire du nouveau-né prématuré : d’hier à aujourd’hui. *Revue de Pneumologie Clinique* 2013 ;69 (4) : Pages 207–216.
- [19] Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116(6):1353–60.
- [20] Lapeyre D, Klosowski S, Liska A. et al. Grands prématurés (<32 semaines) vs nouveau-nés de très faible poids de naissance (<1500 grammes): comparaison de deux cohortes. *Arch Pédiatr*. 2004;11:412–6.
- [21] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3 2006:CD004454
- [22] Mokres LM, Parai K, Hilgenforff A. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol* 2010 ; 298:L23–L35.
- [23] De Mauro SB, Roberts RS, Davis P, et al. 2011. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 159:546–550.
- [24] E A. Jensen and B Schmidt. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Birth Defects Research* 100:145–157, 2014.

# Hyperbilirubinémie Néonatale Sévère : Méthode D'identification Des Nouveau-Nés A Terme Ou Proches De Terme

## Severe neonatal hyperbilirubinemia : A method to identify Term or Near Term Newborns

Benrabah.O <sup>(1,2)</sup>, Sadaoui. F <sup>(1,3)</sup>, Arrada. Z <sup>(1,3)</sup>, Maoudj.A <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Université d'Alger 1-Benyoucef Benkhedda, 16043, Faculté de Médecine d'Alger

<sup>(2)</sup> Hôpital Nafissa Hamoud, Service de Néonatalogie, 16040, Hussein Dey, Alger, Algerie

<sup>(3)</sup> Hôpital Nafissa Hamoud, Service de Pédiatrie « B », 16040, Hussein Dey, Alger, Algerie

### RESUME

L'ictère néonatal est une affection est habituellement bénigne et de résolution spontanée. Cependant, en cas d'ictère grave, le nouveau-né peut être exposé à des complications neurologiques redoutables responsables de séquelles définitives.

**Objectif :** Décrire les caractéristiques cliniques des nouveau-nés à terme et proches de terme atteints d'une hyperbilirubinémie sévère

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude cohorte, analytique et monocentrique avec recueil de données prospectif, réalisée entre janvier 2014 et décembre 2016 chez des nouveau-nés présentant un ictère néonatal grave avec un taux de bilirubine sanguine totale (BST)>200 mg/l ou un taux BST indiquant une exsanguinotransfusion et/ou un examen neurologique perturbé.

**Résultats :** pendant la période d'étude de 3 ans ,32 439 nouveau-nés à terme et pré-terme sont nés et 133 nouveau-nés ont répondu aux critères d'inclusion avec une incidence d'ictère grave de 4,1 pour 1000 naissances vivantes L'ictère grave constituait 7,8% de la totalité des ictères néonataux. Les signes neurologiques à l'admission étaient présents chez 18,8% des nouveau-nés. L'ictère débutait dans les 24 premières heures de vie chez 19 % des nouveau-nés et se traduisait par une hyperbilirubinémie moyenne de 261,7±35 mg/l. Les étiologies étaient dominées par l'incompatibilité ABO qui a représenté 30% des étiologies. Le recours à l'exsanguino-transfusion était chez 9% des nouveau-nés. 8 enfants avaient un développement psychomoteur anormal allant d'un simple retard d'acquisition psychomotrice à un retard global et sévère du développement.

**Conclusion :** L'évolution vers les sorties de plus en plus précoce de la maternité entraîne une résurgence du risque de complication neurologique. Ainsi, on ne peut qu'insister sur une évaluation rigoureuse des facteurs de risque et un dépistage précoce des nouveau-nés à risque de développer un ictère grave,

**Mots clés :** Hyperbilirubinémie sévère ; Encéphalopathie bilirubinique aigue ; Ictère nucléaire ; Test de Coombs direct

### ABSTRACT

Jaundice in the neonatal period is an extremely common condition. This condition is usually benign and resolved spontaneously. However, in case of intense jaundice, the newborn may be exposed to dangerous neurological complications responsible for permanent damage, due to the neurotoxicity of free bilirubine.

**Aims :** Describe the clinical characteristics of full-term and near-term newborns with severe hyperbilirubinemia

**Materials and methods:** This is a cohort, analytic, and single-center prospective study conducted between January 2014 and December 2016 in newborns with severe neonatal jaundice with a total blood bilirubin (TSB) level> 200 mg / l or a BST level indicating exsanguinotransfusion and / or a disturbed neurological examination.

---

Auteur correspondant :

**DR. BENRABAH**

**Email :** obenrabahdz@yahoo.fr



Results: during the 3-year study period, 32,439 term and pre-term newborns were born and 133 newborns met the inclusion criteria with an incidence of severe jaundice of 4.1 per 1000 live births. Severe jaundice constituted 7.8% of all neonatal jaundice. Neurological signs on admission were present in 18.8% of the newborns. Jaundice started within the first 24 hours of life in 19% of newborns and resulted in a mean hyperbilirubinemia of  $261.7 \pm 35$  mg / l. Etiologies were dominated by ABO incompatibility which represented 30% etiologies. The need for exchange transfusion was in 9% of newborns. 8 children had abnormal psychomotor development ranging from simple delay in psychomotor acquisition to overall and severe developmental delay.

**Conclusion:** The evolution towards the more and more early exits of maternity leads to a resurgence of neurological risk. This neurological risk prompts us to pay more attention to this pathology. Thus, we can only insist on a rigorous evaluation of risk factors, an early detection of newborns at risk of developing severe jaundice.

**Keywords :** Severe hyperbilirubinemia; Acute bilirubin encephalopathy; kernicterus; Direct Coombs test

## INTRODUCTION

L'ictère en période néonatale est une pathologie habituellement bénigne et de résolution spontanée. Cependant, en cas d'ictère grave, le nouveau-né peut être exposé à des complications neurologiques redoutables responsables de séquelles définitives, du fait de la neurotoxicité de la bilirubine libre.

La prise en charge dans les années 1950 des incompatibilités Rhésus par les exsanguinotransfusions, le développement de l'immunoprophylaxie Rhésus, puis l'introduction de la photothérapie ainsi que ses améliorations techniques, a fait considérablement diminuer l'incidence de ces hyperbilirubinémies sévères laissant croire que cette pathologie avait disparu.

L'Académie Nationale de Médecine fait état depuis plusieurs années d'une résurgence des cas d'hyperbilirubinémie sévère après retour à domicile suite à des alertes provenant de nombreux pays européens et outre Atlantique.

En Algérie, en absence de données globales et fiables, l'incidence de l'ictère grave reste inconnue, de même que l'incidence des séquelles neurosensorielles qui lui sont attribuables. Devant ce constat, nous avons cherché à étudier en réalisant une étude prospective.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude cohorte, analytique et monocentrique avec recueil de données prospectif, réalisée entre janvier 2014 et décembre 2016 chez des nouveau-nés présentant un ictère néonatal grave avec un taux de BST > 200 mg/l ou un taux de bilirubine sanguine totale indiquant une exsanguinotransfusion et/ou un examen neurologique perturbé à admission, hospitalisés au sein du service de néonatalogie et du service de pédiatrie B au CHU Hussein Dey..

## RÉSULTATS

Au cours de la période d'étude de 3 ans, 32 439 nouveau-nés à terme et pré-terme sont nés et 133 nouveau-nés ont répondu aux critères d'inclusion avec une incidence d'ictère grave de 4,1 pour 1000 naissances vivantes et 7,8 % de l'ensemble des nouveau-nés pris en charge pour ictère néonatal.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des 133 nouveau-nés sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Caractéristiques des nouveau-nés avec HB grave selon la réadmission après sortie précoce versus non sortie précoce

	Total (n=133,100%)	HB sévère diagnostiquée avant la sortie de la maternité (n= 16, 12%)	HB sévère diagnostiquée après la sortie de la maternité (n= 117 ,88%)	p
Age gestationnel < 38 SA (n, %)	35 (25,6)	7 (5,2)	28 (21,5)	0,20
PDN (g), moyenne (intervalle)	3383(1500-4700)	2920(1500- 4700)	3469(2300-4400)	0,4
Primiparité ; nombre (n, %)	29(21,8)	5(3)	24(18,5)	0,5
ATCD d'ictère grave dans la fratrie (n, %)	38(28,5)	7(3,7)	31(26,5)	0,17
Sexe (M/F)	78 /55	10/7	68/49	0,9
Heure de sortie de la maternité (Heure de vie), moyenne (intervalle)			20(8-48)	
Heure de réadmission (Heure de vie) Médiane (intervalle)			100(28-240)	
Heure d'apparition d'ictère (heure de vie), médiane (intervalle)	51(2-120)	15 (2-48)	55 (14-120)	<0,001
Heure de BST maximale (heure de vie), médiane (intervalle)	91(2-240)	20 (2-28)	100 (28-240)	<0,001
BST maximale (mg/l), médiane (intervalle)	261 (170-500)	224 (170-325)	279 (215-500)	<0,001
Atteinte neurologique aiguë (n, %)	25(18,8)	3(2,25)	22(16,5)	0,01
Encéphalopathie chronique (n, %)	8(9,02)	1(0,3)	7(8,27)	0,03
Perte pondérale ≥ 8% (n, %)	38(28,5)	7(5,2)	31(23,3)	0,7
Début de traitement (Heure de vie)	92(2-240)	20(2-96)	100(28-240)	<0,001
Exsanguinotransfusion (n, %)	12(9)	3(2,3)	9(6,7)	0,19
Ig polyvalentes (n, %)	38(28)	10(7,5)	28(21,5)	0,003

**HB :** Hyperbilirubinémie ; **PDN :** Poids de naissance ; **BST :** Bilirubine sanguine totale ; **Ig :** Immunoglobulines

On note une prédominance du sexe masculin dans notre étude, qui a représenté 58%(78 garçons) avec un sex-ratio de 1,4.

L'âge moyen d'admission dans notre série était de  $82 \pm 35$  heures, 53,4% des nouveau-nés avaient un âge > 72 heures, avec des extrêmes allant de 0 à 10 jours, l'ictère était précoce dans 19% des cas.

Seuls 70% des cas des nouveau-nés étaient nourris exclusivement au sein du fait des sorties précoces des nouveau-nés et du manque de suivi post natal qui aurait identifié les difficultés rencontrées par les mamans pour maintenir l'allaitement maternel exclusif.

En effet 25 nouveau-nés, (18,8%) ont présenté une de somnolence, un cri faible, une hypotonie ou une hypertonie avec un rejet de la tête en arrière et des réactions primaires incomplètes.

Le taux moyen de la bilirubinémie totale était de 261,7± 35 mg/l avec un minimum de 170mg/l et un maximum de 500 mg/l. 19 nouveau-nés (14,3%) avaient un taux de BST ≥300 mg/l

Le taux de bilirubine total était plus élevé chez les nouveau-nés dont l'âge gestationnel est compris entre 37 et 38SA.

88% des nouveau-nés (117cas) ayant présenté un ictère néonatal grave étaient réadmis après une sortie de la maternité précoce, dont l'âge moyen de sortie de la maternité était de 20 heures (extrêmes d'âge 8-48H). Parmi ces nouveau-nés 52% avaient quitté la maternité avant 24 heures de vie.

Le diagnostic d'ictère grave a été posé et pris en charge avant la sortie de la maternité chez seulement 16 nouveau-nés soit 12% des cas inclus

La réhospitalisation des nouveau-nés pour prise en charge de l'ictère grave était à un âge moyen de 100 h après leur naissance (extrêmes d'âge : 28-240h), alors que l'âge moyen d'apparition de l'ictère était de 55 h avec des extrêmes allant de 14 à 120h. Le taux moyen de BST maximale des 117 nouveau-nés réadmis pour un ictère grave était de 279 mg/l (215-500mg/l). Concernant les nouveau-nés dont le diagnostic d'ictère grave a été fait avant leur sortie de la maternité le taux moyen de BST maximale était de 224(170-325) mg /l, cette différence était statistiquement significative (p<0,001) entre les deux groupes. 38 nouveau-nés (28,5%) avaient une perte pondérale ≥ 8% parmi eux 31(23,3%) étaient des nouveau-nés réadmis pour prise en charge d'un ictère grave.

La perte pondérale a été retrouvée chez 7 nouveau-nés parmi les 16 dont le diagnostic d'ictère grave a été fait avant la sortie de la maternité. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,7) entre les deux groupes.

Le traitement a été débuté en moyenne après 100 H de vie avec des extrêmes allant de 2 à 240 H chez les nouveau-nés réadmis pour un ictère grave versus 20 H de vie en moyen(2-28H) chez les nouveau-nés pour lesquels le diagnostic d'ictère grave a été fait pendant le séjour à la maternité. Cette différence était statistiquement significative (p<0,001) entre les deux groupes. Parmi les 12 nouveau-nés ayant bénéficié d'une EST 9 étaient parmi les nouveau-nés réadmis pour un ictère grave. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,19) entre les deux groupes.

Une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes a été administrée chez 28 nouveau-nés réadmis pour ictère grave sur les 38 enfants ayant reçu cette thérapeutique vs 10 nouveau-nés dont le diagnostic a été fait avant la sortie de la maternité. Cette différence était statistiquement significative (p=0,003) entre les deux groupes.

L'atteinte neurologique aigüe était observée chez 22 nouveau-nés parmi les 117 (15,5%) par rapport à 3 parmi les 16 nouveau-nés ( soit 2,25%) non portés sortant de la maternité. Cette différence était statistiquement significative (p=0,01) entre les deux

groupes. Parmi les 8 nouveau-nés (9%) ayant développé des séquelles neurosensorielles 7(6,7%) étaient parmi les nouveau-nés qui ont été réadmis pour prise en charge d'un ictère grave par rapport à 1 cas parmi les enfants pris en charge avant leur sortie de la maternité. Cette différence était statistiquement significative (p=0,03) entre les deux groupes. Les étiologies ou les étiologies possibles de l'hyperbilirubinémie sévère sont indiquées dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Etiologies de l'hyperbilirubinémie sévère chez les 133 nouveau-nés à terme et proche du terme

	Total (n=133,100%)	HB grave diagnostiquée avant la sortie de la maternité (n= 16, 12%)	HB grave diagnostiquée après la sortie de la maternité (n= 117 ,88%)
Incompatibilité ABO probable	13(10)	5	9
Incompatibilité ABO possible	30(22,5)	4	26
Incompatibilité Rh D	8(6)	5	3
Incompatibilité Rh c	2(1,25)	1	0
Déficit en G6PD	6(4,5)	1	2
Hypothyroïdie congénitale	1(0,75)	0	1
Syndrome hémorragique	14(10,5)	0	14
Polyglobulie	4(3)	0	4
Indéterminée	54(40,6)	0	52

L'incompatibilité des groupes sanguins ABO (groupe sanguin de la mère O, groupe sanguin du nouveau-né A ou B) a été présent chez 43 nouveau-nés (32,5 %). Treize d'entre eux (10%) avaient un test de Coombs positif, mais le TSB maximal ne différait pas significativement du groupe test de Coombs négatif. 6 nouveau-nés avaient un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et deux nouveau-nés avaient une maladie hémolytique par incompatibilité dans le Rh c. L'incompatibilité dans le système Rh D a été retrouvée chez 08 nouveau-nés dont 03 parmi eux avaient une encéphalopathie hyperbilirubinémique à l'admission

Pour 54 nouveau-nés (40,6%), aucune étiologie sous-jacente, à l'exception de l'allaitement, n'a été trouvée.

## DISCUSSION

En Algérie, par manque de données globales, l'incidence d'ictère néonatal en général et celle de l'ictère grave reste mal connue.

L'ictère grave a concerné 1,4 % de la totalité des nouveau-nés admis aux deux unités de néonatalogie au cours de la période de notre étude (n=9320). ce qui représentait 4,1 pour 1000 naissances.

Le taux d'incidence aux Royaume-Uni en 2001 était de 5,5 pour 1000 naissances vivantes (BST>200 mg/l) [1]. Au Danemark, en 2000-2001, une incidence de 25 pour 100 000 naissances était notée pour des ictères sévères au-delà de 226 mg/l [2].

Aux USA, en 1995-1996, des taux de 20 pour 1000 naissances étaient rapportés pour des BST > 200mg/l, de 1,5 pour 1000 naissances des BST>

250 mg/l et de 10 pour 100 000 naissances pour des BST > 300 mg/l [3].

Une sous-évaluation est très probable dans notre contexte et le biais de recrutement inhérent à un recueil non exhaustif des cas en est également en cause.

Les séjours postnatals à la maternité sont devenus de plus en plus courts ces deux dernières décennies [4]. De par le monde les enfants les plus sévèrement atteints d'ictère sont ceux réadmis après leur sortie de la maternité [5].

Dans notre étude 88% des nouveau-nés qui avaient un ictère néonatal grave étaient réadmis après leur sortie de la maternité ; l'âge moyen de sortie de ces nouveau-nés était de 20 h, 44,4% avaient été libérés dans les 24 heures suivant la naissance. Ces sorties des maternités aussi précoces dans notre étude sont expliquées par un flux important des parturientes dans les maternités

La sortie précoce peut également contribuer à la fréquence plus élevée parmi les nouveau-nés réadmis. Le temps moyen écoulé avant la sortie de la maternité pour les nouveau-nés de terme apparemment en bonne santé a été réduit au cours des dernières années. Trente-quatre pour cent des mères danoises sont sorties de l'hôpital avant l'âge de 72 h en 2001, contre 45% en 2005 (Steen Rasmussen, communication personnelle du danois Conseil national de la santé). Nous avons également constaté une diminution du temps passé à l'hôpital avant le congé par rapport au passé (34 h de vie contre 49 h de vie) [6].

L'étude danoise de Bjerre et al, a montré que sur 69% des nouveau-nés gravement atteints d'ictère néonatal qui ont été réadmis après leur sortie de la maternité, 38% avaient été libérés dans les 24 heures suivant la naissance et 87% avant 72 h. [7], Une autre étude danoise d'Ebbesen et al. [8] avait retrouvé que 59% des cas étaient survenus avant leur sortie de la maternité et seulement une minorité des cas après leur réadmission, l'âge médian de la sortie de la maternité était de 49 h.

Dans notre étude l'âge moyen de réadmission était de 4 jours avec un taux de bilirubine sérique total moyen de 279 mg/l dans le groupe réadmis versus 224 mg/l dans le groupe diagnostiqué en maternité et l'âge de diagnostic était de 20 heures versus 100 heures si les nouveau-nés étaient réadmis. ( $p < 0,001$ )

L'étude britannique et irlandaise [9] a montré que le temps moyen de sortie de l'hôpital des nouveau-nés réadmis avec un ictère grave était de 48H. Le groupe canadien dirigé par Sgro et al [10] a constaté que 65% des cas ont été réadmis dans les 5 jours suivant la naissance, avec des niveaux de bilirubine totale sérique plus élevés. L'étude danoise de Bjerre et al, a montré que beaucoup de nouveau-nés ont été diagnostiqués à J5 de vie, en fait le dosage de la BST se faisait en même temps que la procédure de dépistage [7].

Dans le groupe réadmis ; le taux de bilirubine sérique était de 280mg/ l versus un taux de 250mg/l dans le groupe diagnostiqué en maternité et l'âge de diagnostic était de 2,6 jours versus 5,4 jours si les nouveau-nés étaient réadmis. ( $p < 0,001$ )

L'ictère seul peut ne pas alerter les parents jusqu'à l'apparition de symptômes neurologiques. Comme c'était le cas des 8 nouveau-nés réadmis sur 22 qui n'ont pas été emmenés à l'hôpital jusqu'à ce que ces symptômes soient devenus évidents. L'incidence peut également être influencée par une sensibilisation du personnel de santé aux nouveau-nés atteints d'ictère en raison de la résurgence de l'encéphalopathie aiguë à la bilirubine dans le monde occidental [11,12,13]. Ebbesen et al. [6] ont constaté que les nouveau-nés réadmis après sortie de la maternité étaient plus souvent atteints neurologiquement.

Ce n'était pas le cas dans l'étude danoise de Bjerre et al [7] où une vigilance accrue aurait donc pu attirer l'attention médicale d'un plus grand nombre de nouveau-nés non atteints qu'auparavant.

Le traitement et le diagnostic de l'hyperbilirubinémie ont été retardés chez les nouveau-nés réadmis. Ils avaient plus souvent une perte de poids  $\geq 8\%$  et tous ont été allaités. Parmi les 12 nouveau-nés ayant bénéficié d'une EST 9 étaient parmi les nouveau-nés réadmis pour un ictère grave.

Dans une étude danoise de Bjerre et al, seuls quatre nouveau-nés ont subi une exsanguinotransfusion. La principale raison de ne pas transférer les nouveau-nés ou d'effectuer les exsanguinotransfusions était une diminution rapide du taux de BST pendant la photothérapie intensive. Cela pourrait non seulement s'expliquer par différentes causes d'ictère, mais aussi par différentes doses de photothérapie en raison de l'absence d'une méthode standardisée pour délivrer la photothérapie [11]

Conformément aux directives de l'American de l'Académie de pédiatrie (AAP) sur l'hyperbilirubinémie et la Société Européenne de Recherche en Pédiatrie avec

déclaration de consensus de l'AAP sur l'ictère néonatal [11-14], nous recommandons une évaluation systématique de tous les nouveau-nés avec risque d'hyperbilirubinémie sévère. Cela devrait inclure : (1) généralisation des mesures transcutanées de la bilirubine [15,16] (2) attention particulière au déficit en G6PD [17] (3) informations écrites et orales sur l'ictère à tous les parents, (4) des informations sur les avantages de l'allaitement et (5) suivi approprié et précoce des nouveau-nés sortis à  $\leq 72$  h de vie [11].

**EN CONCLUSION**, nous présentons ici une étude avec une méthode d'identification des nouveau-nés à terme ou proche de terme avec hyperbilirubinémie sévère. C'est une méthode précise et sensible pour obtenir des données épidémiologiques fiables à utiliser pour surveiller les caractéristiques cliniques des nouveau-nés atteints d'hyperbilirubinémie sévère.

## RÉFÉRENCES :

- [1] **Bhutani VK, Cline BK, Donaldson KM, Vreman HJ.** The need to implement effective phototherapy in resource-constrained settings. *Semin Perinatol.* 2011; 35:192-7.
- [2] **Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al.** Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992-2004). *J Perinatol* 2009; 29:S25-45.
- [3] **Maisels MJ.** Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus – not gone but sometimes forgotten. *Early Hum Dev* 2009; 85:727-32.
- [4] **JM Hascoet.** Apport de la Recherche dans la prise en charge des hyperbilirubinémies néonatales ([www.lesjta.com](http://www.lesjta.com)) (2007).
- [5] **A. Cortey et al.** Ictère à bilirubine non conjugué e du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. *Recommandations pour la pratique clinique Archives de Pédiatrie* 2016;xxx:1-12
- [6] **Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C et al.** Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2005; 94: 59-64
- [7] **Bjerre JV, Petersen JR, Ebbesen F.** Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. *Acta Paediatr* 2008; 97:1030-4.
- [8] **Ebbesen F, Andersson C, Verder H et al.** Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 59-64
- [9] **Donal Manning, Peter Todd, Melanie Maxwell, Mary Jane Platt.** Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:342-346.
- [10] **Michael Sgro, Douglas Campbell, Vibhuti Shah.** Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006.175(6).
- [11] **American Academy of Pediatrics.** Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316
- [12] **Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, Newman TB et Al.** **Kernicterus:** epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-62.
- [13] **Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane PM.** Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F342-6.
- [14] **European Society for Pediatric Research and American Academy of Pediatrics.** Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants 35 or more weeks of gestation. *Neonatology* 2008; 94: 63-7
- [15] **Maisels MJ, Kring E.** Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006; 117: 1169-73.
- [16] **Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B et Al.** Non invasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 106: E17.
- [17] **Kaplan M, Hammerman C.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7: 121-8.

# Profil clinique et para clinique des vessies neurologiques congénitales

## Clinical and paraclinical features of congenital neurologic bladder

Naija. O <sup>(1,4)</sup>, Boussetta. A <sup>(1,4)</sup>, Hammi. Y <sup>(1,4)</sup>, Ferjani. M <sup>(1,4)</sup>,  
Ksibi. I <sup>(2,4)</sup>, Baati. R <sup>(3,4)</sup>, Gargah. T <sup>(1,4)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Pédiatrie- Hôpital Charles Nicolle

<sup>(2)</sup> Service de Médecine physique- Hôpital Militaire de Tunis

<sup>(3)</sup> Unité d'urodynamique- Hôpital Charles Nicolle

<sup>(4)</sup> Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

### RÉSUMÉ

Les vessies neurologiques congénitales (VNC) représentent un véritable problème de santé publique en raison du risque important d'infections urinaires récurrentes et d'insuffisance rénale chronique.

**But :** Analyser les caractéristiques cliniques, para cliniques des VNC.

**Méthodes :** Etude rétrospective de 32 dossiers de VNC colligés au service de Pédiatrie de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis sur 20 ans et demi (Janvier 1996-Juin 2016).

**Résultats :** L'âge moyen était de 6,9±4,29 ans. Les circonstances de découverte étaient dominées par l'insuffisance rénale chronique avec 53% des cas. Les étiologies des VNC étaient : un myéloméningocèle dans 56%, un dysraphisme spinal occulte dans 25%, une agénésie sacrée dans 13%, un tératome sacro coccygien dans 3% et une infirmité motrice cérébrale dans 3%. Parmi les 18 cas de myéloméningocèle, l'âge moyen de prise en charge dans notre service était de 7,6±4,76 ans. La clairance moyenne de la créatinine était de 58 ml/mn/1,73m. Les anomalies urodynamiques les plus fréquentes étaient l'hypocompliance dans 85% et l'hypocontractilité vésicale dans 57%. Parmi les dysraphismes spinaux occultes, les signes fonctionnels notés étaient : une dysurie, une incontinence urinaire diurne et une rétention aigue d'urines. Parmi les 4 cas d'agénésie sacrée, les anomalies urodynamiques notées étaient une vessie hypocompliante dans 2 cas, une dyssynergie vésico sphinctérienne dans 1 cas et une vessie de petite capacité dans 1 cas.

**Conclusion :** La prise charge des VNC demeure encore tardive dans notre pays. Le diagnostic se fait dans la moitié des cas au stade d'insuffisance rénale chronique.

**Mots clés :** Vessie neurologique ; Insuffisance rénale ; Enfant

### ABSTRACT

Congenital neurogenic bladder (CNB) is a public health problem than may lead to recurrent urinary tract infections and chronic renal failure.

**Aim :** to analyze the clinical, radiological, urodynamic features of CNB.

**Methods :** Retrospective study of 32 CNB cases diagnosed and treated in Pediatric Department of the Charles Nicolle Hospital in Tunis over 20 and a half years (January 1996-June 2016).

**Results :** The mean age was 6, 9±4, 29 years. Chronic renal failure was the main presenting feature in 53% of cases. The etiologies of CNB were myelomeningocele in 56%, occult spinal dysraphism in 25%, sacral agenesis in 13%, sacro coccygeal teratoma in 3% and cerebral palsy in 3%. Among the 18 cases of myelomenin gocele, the average age of care in our department was 7, 69±4, 76 years. The mean creatinine clea rance

---

Auteur correspondant :

**DR. OUNS NAIJA**

**Adresse :** Service de Pédiatrie- Hôpital Charles Nicolle

**Tel. :** 26242927

**Email :** najjaous@yahoo.fr

was 58 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>. The urodynamic assessment revealed poor compliance in 85%, hypoactive bladder in 57% and hyperactive bladder in 28%. Among occult spinal dysraphisms, clinical features were: dysuria, urinary incontinence and acute retention of urine. Of the 4 cases of sacral agenesis, reflux was noted in 3 cases. The urodynamic abnormalities noted were poor compliance in 2 cases, sphincter dyssynergy in 1 case and bladder of small capacity in 1 case.

**Conclusion :** The management of CNB remains still late in our country. Chronic renal failure is unfortunately the main presenting feature in half of the cases.

**Key words :** Neurogenic bladder; Renal failure; Child

## INTRODUCTION

Les vessies neurologiques congénitales (VNC) sont définies par un dysfonctionnement vésico-sphinctérien secondaire à une lésion congénitale du système nerveux [1-3]. Elles constituent un véritable problème de santé publique en raison du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique. Il est donc indispensable devant une lésion neurologique congénitale d'assurer une prise en charge thérapeutique précoce et optimale afin d'éviter cette issue défavorable. Ces dernières années, le pronostic de cette pathologie a été transformé grâce à l'avènement du sondage intermittent et d'autres alternatives thérapeutiques (1).

Leur étiologie est dominée par le myéломéningocèle [4]. Les autres causes incluent les dysraphismes occultes, l'agénésie sacrée, les malformations vertébrales et les causes centrales.

Dans notre pays, il y a eu une seule étude qui s'est intéressée à l'étude de l'ensemble des VNC [5].

Le but de notre étude était d'analyser les caractéristiques cliniques et para cliniques des VNC.

## METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle des cas de vessie neurologique congénitale suivis durant une période de 20 ans et demi (Janvier 1996- Juin 2016).

### 1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les enfants âgés de moins de 18 ans ayant un dysfonctionnement vésico- sphinctérien secondaire à une lésion congénitale du système nerveux central.

Ces lésions sont représentées par [6] :

- Myéломéningocèle
- Dysraphisme spinal occulte : il s'agit d'un dysra

### 6. Recherche bibliographique :

La recherche bibliographique a été établie par la consultation des principales bases de données médicales sur internet. Les moteurs de recherche utilisés étaient : Pubmed, Scienccdirect. Les mots clés étaient : « Congenital neurogenic bladder », « Children », « Myelomeningocele » phisme fermé. Le dysraphisme est une anomalie de fermeture du tube

neural affectant la colonne vertébrale et la moelle épinière, survenant au cours de l'embryogénèse. Il existe un revêtement cutané. L'atteinte neurologique est locale ou loco- régionale [7].

- Agénésie sacrée
- Malformations vertébrales
- Infirmité motrice d'origine cérébrale
- Affections dégénératives du cerveau

### 2. Critères de non inclusion :

- Age > 18 ans
- Les dysfonctionnements vésico sphinctériens secondaires à des lésions neurologiques non congénitales.

### 3. Critères d'exclusion :

Sont exclus tous les patients ayant un dysfonctionnement vésico sphinctérien sans lésion neurologique décelable

### 4. Données recueillies:

Pendant cette période d'étude, 32 dossiers ont été retenus.

Les informations ont été collectées dans les dossiers médicaux à l'aide d'une fiche médicale permettant le recueil des données suivantes :

- Le sexe, l'âge du diagnostic
  - L'âge de prise en charge dans notre service
  - Les signes fonctionnels et physiques
  - L'étiologie de la VNC
  - La fonction rénale
  - Les explorations radiologiques
  - Le bilan urodynamique
  - La prise en charge thérapeutique ainsi que l'évolution de la fonction rénale
- L'évaluation de la fonction rénale a été effectuée par le calcul de la clairance selon la formule de Schwartz simplifiée réajustée aux nouvelles méthodes de mesure de la créatininémie en 2009 [9] :
- Débit de filtration glomérulaire DFG (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) = taille (en cm) x 36,5 / créatininémie (en µmol/L) ou
  - DFGe (mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>) = taille (en cm) x 0,413 / créatininémie (en mg/dL)

### 5. Analyse statistique :

Les données ont été saisies puis analysées au moyen du logiciel SPSS version 19.0. Nous avons calculé des fréquences absolues et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes et des écart-types et déterminé les valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.

## RÉSULTATS

Nos patients se répartissaient en 19 filles et 13 garçons. Le sex-ratio était à 0,68. L'âge moyen était de 6,5 ans. Dix sept patients (53%) étaient pris en charge au-delà de l'âge de 5 ans. L'insuffisance rénale chronique (IRC) était la circonstance de découverte la plus fréquente dans 17 cas (53%). Douze

patients (37 %) étaient sur fauteuil roulant, 2 cas (6%) marchaient avec aide et 18 cas (56 %) étaient autonomes.

Les étiologies des VNC sont dominées par le myélo-meningocèle qui représente 53% des cas (Tableau 1).

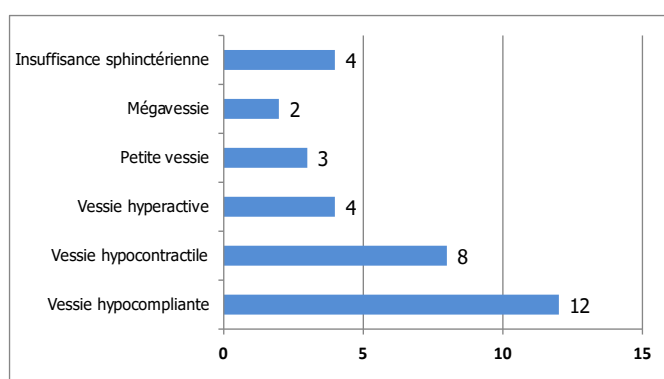
**Tableau 1 :** Etiologies des vessies neurologiques congénitales

Etiologies	Cas	Pourcentage
<b>Myéломéningocèle</b>	18	56,2
<b>Dysraphisme spinal occulte</b>	8	25
<b>Agénésie sacrée</b>	4	12,5
<b>Tératome sacré</b>	1	3,1
<b>Malformation vertébrale</b>	1	3,1
<b>Total</b>	32	100%

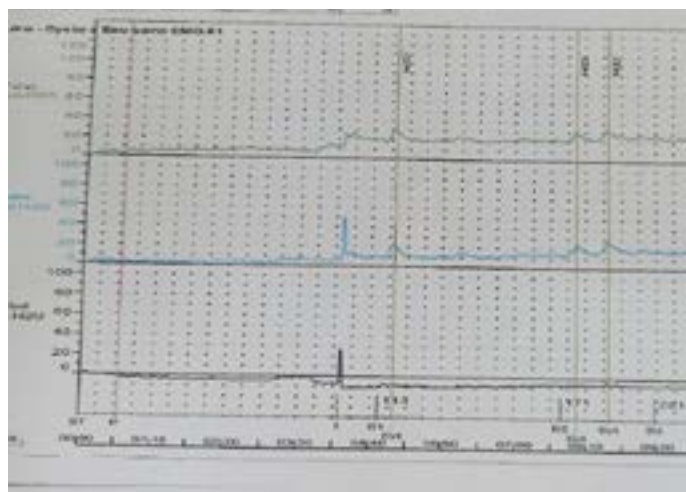
Le reflux vésico urétéral a été noté dans 76% des cas. Sur le plan thérapeutique, 78% des patients ont été traités par sondage intermittent, 50% par un traitement anticholinergique et 13% ont eu une vésicostomie. Quatre cas ont eu un agrandissement vésical, 2 cas ont eu traités par une dérivation type Mitrofanoff et 1 cas a été traité par une dérivation type Bricker.

### Myéломéningocèle (n=18)

Au moment de la première prise en charge dans notre service, 66% des cas étaient en insuffisance rénale chronique. L'âge moyen de diagnostic était de 4,9 ans et l'âge moyen de prise en charge dans notre service était de 7,25 ans. Sur le plan radiologique, un reflux vésico urétéral a été objectivé dans 14 cas et un résidu post mictionnel dans 12 cas. Le bilan urodynamique a été pratiqué chez 14 patients. Les données urodynamiques étaient dominées par l'hypocompliance (Fig.1)



**Figure 1 :** Prise en charge thérapeutique et l'hypocontractilité vésicale (Fig.2).



**Figure 2 :** Vessie hypocompliante à la cystomanométrie **Dysraphisme spinal occulte (n= 8 cas)**

L'âge moyen de prise en charge dans notre service était de 6,6 ans [2-11]. Trois patients étaient déjà au stade d'insuffisance rénale. La symptomatologie urinaire était : des fuites urinaires diurnes et nocturnes dans 2 cas, une rétention aiguë d'urines dans 2 cas et une dysurie dans 2 cas. L'examen physique a révélé des anomalies orthopédiques dans 3 cas, rachidiennes dans 2 cas et des reflexes rotuliens vifs dans 2 cas. Les données radiologiques sont consignées dans le tableau 2. Les anomalies urodynamiques notées étaient : une hypocontractilité detrusorienne dans 4 cas, une hyperactivité vésicale dans 3 cas, une hypocompliance dans 2 cas, une dyssynergie vésico sphinctérienne dans 2 cas et une insuffisance sphinctérienne dans 1 cas.

### Agénésie sacrée (n=4)

Trois enfants avaient un reflux vésico urétéral. Le bilan urodynamique pratiqué chez 3 patients a objectivé une hypocompliance dans 2 cas associé à une hyperactivité detrusorienne dans 1 cas et à une dyssynergie vésico sphinctérienne dans 1 cas.

### Autres étiologies

Il s'agit d'un cas de tératome sacro coccygien diagnostiqué chez une fille âgée de 2 mois. Le bilan urodynamique était en faveur d'une vessie acontractile avec un résidu post mictionnel. L'autre cas est celui d'une fille âgée de 10 ans qui présente une infirmité motrice cérébrale avec syndrome poly malformatif. Le diagnostic a été fait au stade d'insuffisance rénale.

## DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre l'accent sur plusieurs défaillances dans la prise en charge des VNC et de relever les caractéristiques cliniques et para cliniques de cette pathologie. Plus que la moitié des patients étaient pris en charge au-delà de l'âge de 5 ans, 66% des patients étaient en insuffisance rénale chronique au moment de la première prise en charge. Le reflux vésico urétéral était objectivé dans 76 %. Les données urodynamiques étaient dominées par l'hypocontractilité vésicale et l'hypocompliance en cas

de myéloméningocèle. Le point fort de notre étude est le fait qu'elle est la première étude à analyser le profil clinique et para clinique de l'ensemble des VNC. Cependant, notre travail présente certaines limites qui sont représentées par : le caractère descriptif qui a exposé à plusieurs insuffisances notamment dans la récolte des données concernant les troubles mictionnels et les données urodynamiques mais aussi le nombre insuffisant de cas dans les différentes étiologies des VNC. Par ailleurs, notre étude présente un biais de sélection puisque notre service est un centre de référence en néphrologie pédiatrique ce qui explique la fréquence importante de l'insuffisance rénale à la première prise en charge. L'âge moyen de diagnostic d'une vessie neurologique secondaire à un myéloméningocèle dans notre série était de 4,9 ans. Dans la littérature, la prise en charge de cette pathologie commence dès la naissance juste après la fermeture chirurgicale du myéloméningocèle [6]. Dans notre pays et jusqu'à nos jours, les nouveaux nés et les jeunes nourrissons ne sont pas adressés à une structure pédiatrique immédiatement après le traitement chirurgical du myéloméningocèle. Dans la série de Miri [5] portant sur 25 cas de spina bifida, il y avait aussi le retard diagnostique avec un âge moyen de 8,3 ans. Dans la série d'Olandoski et al, l'âge moyen de prise en charge par un service spécialisé était de 4,2 ans [6]. L'échographie est le premier examen à réaliser à la recherche d'hydronéphrose, de dilatation urétérale ou d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi vésicale [10]. La dilatation des cavités rénales a été notée dans 76% dans notre série. Dans une série réalisée sur 502 cas de VNC, Torre et al ont montré que le reflux vésico sphinctérien et la dilatation de l'appareil urinaire étaient les principaux facteurs de détérioration rénale [11]. La prévalence des cicatrices rénales est corrélée à la précocité de la prise en charge thérapeutique [12]. Dans l'étude de Dik et al [13], parmi les 144 enfants ayant un dysraphisme spinal et suivis depuis la naissance, seulement 6 cas avaient des cicatrices rénales. L'épreuve urodynamique est indiquée le plus précocement possible dans les VNC. L'International children continence society (ICCS) préconise de la pratiquer à l'âge de 3 mois en cas de myéloméningocèle [13-15]. Cette pratique précoce du bilan urodynamique n'est pas habituelle dans notre série en raison probablement d'un problème de disponibilité des sondes adaptées. L'intérêt de cette pratique précoce est de distinguer les vessies à haut risque sur le haut appareil urinaire de celles à bas risque [16]. Ces facteurs à haut risque sont bien identifiés et sont représentés par : l'hypocompliance vésicale, une pression de fuite supérieure à 40 cmH<sub>2</sub>O et une dyssynergie vésico sphinctérienne (DVS) [14,17]. En cas de myéloméningocèle, l'anomalie urodynamique la plus fréquente est une hyperactivité vésicale [18]. Dans notre série, l'hypocompliance a été notée dans 18 cas, l'hyperactivité vésicale dans 8 cas et la dyssynergie vésico sphinctérienne dans 4 cas. Les dysraphismes occultes sont encore diagnostiqués au stade d'insuf-

fisance rénale. Dans notre série, l'insuffisance rénale était objectivée dans 7 cas/8. Ces 8 patients avaient tous des troubles mictionnels associés dans la moitié des cas à des anomalies cutanées et/ou orthopédiques. Il convient ainsi de faire la sensibilisation des médecins de première ligne sur la nécessité d'explorer tout trouble mictionnel à partir de l'âge de 5 ans et la pratique d'un examen physique minutieux afin de détecter à temps des signes orientant vers une VNC. En effet, les dysraphismes occultes deviennent la cause majeure des vessies neurologiques et peuvent être suspectées par l'existence d'anomalies cutanées médianes lombosacrées : sinus dermique, tâche pigmentée avec pilosité, hémangiome, masse lipomateuse. L'anomalie peut être affirmée dans les 2 premiers mois de la vie par une simple échographie médullaire, mais le plus souvent le diagnostic est réalisé plus tardivement devant l'apparition de troubles mictionnels, voire de troubles moteurs sensitifs des membres inférieurs, une attitude scoliotique, un pied creux, une amyotrophie localisée, un déficit de la sensibilité périnéale, des réflexes ostéotendineux diminués ou au contraire trop vifs [19-22]. Dans notre série, on a noté des anomalies de l'examen physique dans la majorité des cas. L'agénésie sacrée est aussi une cause habituelle des VNC notamment en cas d'absence de plus d'une pièce sacrée. Dans la série d'Emani-Naeimi et al portant sur 50 cas ayant une agénésie sacrée, tous avaient une vessie neurologique confirmée par le bilan urodynamique [23]. A travers cette étude, on insiste sur l'exploration précoce des troubles mictionnels à partir de l'âge de 5 ans afin d'éviter la détérioration du parenchyme rénal et l'évolution vers l'insuffisance rénale. On recommande de mettre en place un registre national pour le myéloméningocèle et de standardiser la prise en charge afin de garantir une meilleure prévention du parenchyme rénal. Enfin, On préconise une prise en charge multidisciplinaire des VNC impliquant pédiatres, chirurgiens, spécialistes de médecine physiques et psychologues.

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

**Contribution des auteurs :** Tous les auteurs ont contribué à la rédaction du manuscrit et ont approuvé la version finale.

## RÉFÉRENCES :

- [1] **Verpoorten C, Buyse GM.** The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol* 2008;23:717-25.
- [2] **Lamin E, Newman DK.** Clean intermittent catheterization revisited. *Int Urol Nephrol* 2016;48:931-9
- [3] **Kroll P, Zachwieja J.** Complications of untreated and ineffectively treated neurogenic bladder dysfunctions in children: our own practical classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1229-37.



- [4] **Dean G E, Long C.** Updates in the management of the overactive bladder in patients with myelomeningocele. *Curr Urol Rep* 2011;12:413-8.
- [5] **Miri I, Ben Salah FZ, Rahali H et al.** Orientation actuelle du traitement de la vessie neurologique de l'enfant; Expérience du service MPRF Kassab. Exemple du spina bifida. *Journal de réadaptation médicale* 2009;29:59-64.
- [6] **Olandoski KP, Koch V, Trigo-Rocha FE.** Renal function in children with congenital neurogenic bladder. *Clinics* 2011;66:189-95.
- [7] **Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A.** Spinal dysraphism : a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiol* 2009;42: 471-491.
- [8] **Austin P F, Bauer S B, Bower W et al.** The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the international children's continence society. *Neurourol Urodyn* 2016; 35(4):471-481.
- [9] **Schwartz GI, Munoz A, Schneider MF et al.** New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 629-37
- [10] **Bauer SB, Austin P F, Rawashdeh YF et al.** International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* 2012;31(5):610-4.
- [11] **Torre M, Guida E, Bisio G et al.** Risk factors for renal function impairment in series of 502 patients born with spinal dysraphisms. *J Pediatr Urol* 2011;7: 39-43.
- [12] **Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S.** Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012;44:817-27.
- [13] **Dik P, Klijn AJ, Van Gool JD, De Jong de Vos Van Steenwijk CC, De Jong TP.** Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida function. *Eur Urol* 2006;49:908-13.
- [14] **Drzewiecki BA, Bauer SB.** Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance. *J Urol* 2011;186:1190-7.
- [15] **Stein R, Bogaert G, Dogan HS et al.** EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol* 2020; 39:45-57.
- [16] **Le H K, Cardona-Grau D, Chiang G.** Evaluation and long term management neurogenic bladder in spinal dysraphism. *Neuroviews* 2019; 20 (12): e711-e724.
- [17] **Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY.** Update on the urologic management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. *J Urol* 2015;194:288-96.
- [18] **Korzeniecka-Kozerska A, Porowski T, Baginska J, Wasilewska A.** Urodynamic findings and renal function in children with neurogenic bladder after myelomeningocele. *Urol Int* 2015; 95:146- 52.
- [19] **Guys J-M, Camerlo A, Hey G.** Vessies neurologiques de l'enfant: approche diagnostique et thérapeutique. *Ann Urol* 2006;40:15-27.
- [20] **Forin V.** Prise en charge médicale de l'incontinence urinaire de l'enfant. *Arch Ped* 2005;12:731-3.
- [21] **Bréaud J, Oborocianu I, Bastiani F, Bouty A, Bérard E.** Troubles mictionnels de l'enfant: de la symptomatologie au diagnostic. *Arch Pediatr* 2012;19:1231-8.
- [22] **Maison POH, Lazarus J.** The management of paediatric neurogenic bladder: an approach in a resource- poor setting. *Paediatric Int Child Health* 2017;37 (4):280-285.
- [23] **Emami Naeini P, Nejat F, Rahbar Z, Kajbafzadeh A, El Khashab M.** Urological manifestations of sacral agenesis. *J Pediatr Urol* 2012;8:181-6.

# Contribution of Anatomico-pathological findings in diagnosing Zellweger Syndrome in two hypotonic neonates

Methlouthi. J <sup>(1,3)</sup>, Bouden. M <sup>(1)</sup>, Mestiri. S <sup>(2,3)</sup>, Khelifi. A <sup>(1,3)</sup>, Zakhama. I <sup>(2)</sup>, Nouri. S <sup>(1,3)</sup>, Mghirbi. O <sup>(1,3)</sup>, Yacoubi. M.T <sup>(2,3)</sup>, Bellalah. M <sup>(1,3)</sup>, Mahdhaoui. N <sup>(1,3)</sup>

<sup>(1)</sup> Neonatology department – Farhat Hached hospital Sousse

<sup>(2)</sup> Pathology department-Farhat hached Hospital Sousse

## INTRODUCTION

Zellweger syndrome (ZS) or cerebro-hepato-renal syndrome is a peroxisome biogenesis disorder. It is a rare condition, inherited in the autosomal recessive mode. It occurs at birth and is characterized by severe neurological impairment associated to other clinical features as specific facies, hepatomegaly and renal cysts [1].

It is lethal in the first year of life in most of cases. The diagnosis is not easy to suspect, given its low incidence and high clinical diversity, especially when there is no index cases in the family [2].

We report the cases of two newborns with ZS, admitted at birth in Neonatology department for neurological distress. The diagnosis was suspected on the clinico-biological features and was confirmed by the autopsy and the neuropathological study. The aim of this study is to recall the clinical and para-clinical characteristics in order to get an early diagnosis, at best antenatally allowing us to carry out in time the genetic counseling.

## CASE REPORTS

**Case report 1 :** AB is a male newborn born to in-bred second-degree consanguineous parents, admitted at birth for acute respiratory and neurological distress. His history revealed a sister who died in the first postnatal days presenting at birth with severe neurological distress, seizures, hemorrhagic syndrome, hepatomegaly and facial dysmorphism (saddle nose, hypertelorism and a high forehead). His mother was 20 years old, gravida 2 para 2. Pregnancy was uneventful (nuchal translucency was 1.8 mm at 13 SA and normal morphological ultrasound). A cesarean section was indicated for late term (42 weeks' gestation (WG)). The newborn was eutrophic with a birth weight of 3300 g and the Apgar score was of 8/9 respectively at 5 and 10 minutes.

Physical examination revealed facial dysmorphism (Fig.1) combining: A triangular face, a big forehead with frontal bossing, a broad anterior fontanel, a flat occiput, a micrognathism and low implanted ears;

limbs distorsion (equinovarus feet and clubhands) and bilateral cryptorchidly.



**Figure 1 :** Facial dysmorphism (high forehead, nasal hyperthelormism and nasal philtrum) and club feet.

Neurological examination showed axial and peripheral hypotonia with hyporeactivity and a weak sucking reflex. The abdominal exam found hepatomegaly. Transfontanellar ultrasound showed moderate ventriculomegaly. Building upon this, the ZS was highly suspected.

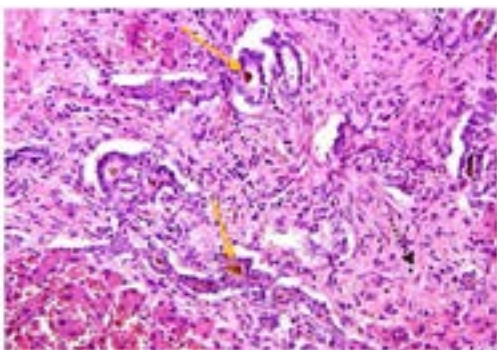
Because of hemodynamic disorder, a severe maternal-fetal infection was suspected and the patient underwent mechanical ventilation and both antibiotic therapy and vaso-active drugs were prescribed. He died after 5 days because of respiratory and hemodynamic failure due to a severe infection. Biochemical tests (measurement of very

long chain fatty acids (VLCFA)) could not be carried out because of the fast progress. Post-mortem histopathological examination confirmed the diagnosis of ZS by showing renal tubular cysts, hepatic fibrosis with bile ducts deformity. Neuropathological examination revealed pachygyria, perisylvian polymicrogyria and periventricular cysts (Fig.2).

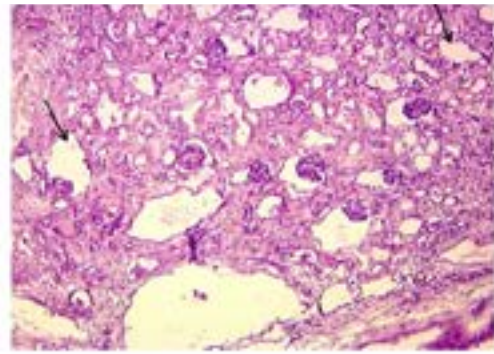


**Figure 2 :** Macroscopic examination showing a pachygyric aspect of the cerebral convolutions, with reduction in the number of tertiary grooves.

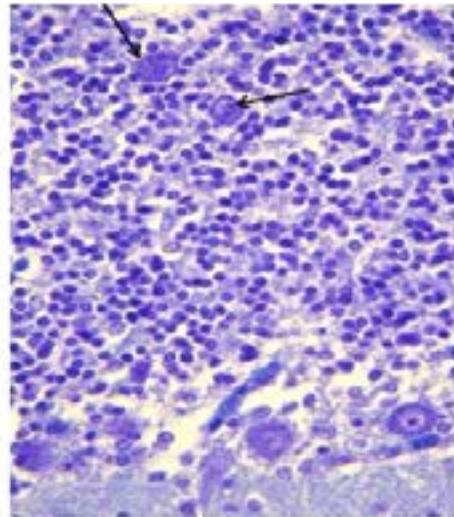
**Case report 2 :** ZB is a female newborn, born to inbred second-degree parents, admitted at birth for neurological distress. Her history showed, two brothers who died in neonatal period suffering from severe neurological impairment, seizures, facial dysmorphism, hepatomegaly jaundice and inter-ventricular communication in one case. The mother was 27 years old gravida 3 para 4, leading a well followed bichorial biamniotic twin pregnancy. Antenatal ultrasounds were normal. Delivery occurred at 36 weeks' gestation per C-section indicated for acute fetal distress. ZB was the 1st twin; she had an Apgar score of 8/9 and an intrauterine growth restriction with a birth weight at 2280 g. Clinical examination objectified: an axial and peripheral hypotonia with a weak sucking reflex, a hepatomegaly and a facial dysmorphism associating: A big forehead with frontal bossing, a broad anterior fontanel, a flat occiput, low implanted ears and a micrognathism. Abdominal ultrasound found a hepatomegaly with two hypertrophic and hyperchogenic kidneys. The Electro-encephalography objectified diffuse brain damage. The diagnosis of ZS was highly suspected.



**Figure 3 :** Hepatic fibrosis with biliary plaque abnormalities and histological cholestasis.



**Figure 4 :** Sub-cortical cysts of the kidney.



**Figure 5 :** Luxol blue x 400: Presence of neuronal heterotopia in the cerebellum.

The determination of VLCFA in fibroblast culture showed an increase in C26 to 3.34 mg/l (normal rate: 1.03 mg/l) and C26:0 / C22:0 to 0.516 (normal rate: 0.069 mg/l).

On day 2, the neonate presented with seizures, followed by coma. Death happened at one month age, after repeated episodes of bradycardia and desaturation, probably due to central apnea.

Post-mortem examination showed histopathological findings including bile ducts and renal cysts. Neuropathological examination confirmed neuronal migration disorder, associated with pseudo-cystic subependymal injuries and diffuse white matter gliosis. Those abnormalities led to ZS diagnosis.

## DISCUSSION

Peroxisomes are cellular organelles involved in many biochemical processes, such as  $\beta$ -oxidation of very long chain fatty acids,  $\alpha$ -oxidation of phytanic acid, and plasma gene synthesis. Peroxisomes are plentiful in 2 particular tissues: the nervous system and the liver.

Peroxisome biogenesis abnormalities (PBA) are a group of metabolic disorders, divided into 2 distinct spectra [3]: the Zellweger spectrum and the Rhizomelic Chondrodysplasia spectrum. These diseases are due to a mutation of one of the PEX genes. These genes code for proteins called peroxins involved in

the transport of matrix and membrane enzymes to the peroxysome [4]. The Zellweger spectrum has 3 phenotypic entities: Zellweger syndrome (ZS), neonatal adrenoleukodystrophy (NALD) and infantile Refsum disease (IRD) [5]. Zellweger syndrome (ZS) or cerebro-hepato-renal syndrome is the most critical prototype compared to NALD and IRD. In 70% of cases, it is due to the mutation of the PEX1 gene [6]. In the other cases, it involves a mutation of other PEX genes (2, 6, 10 or 26) [7].

It is a rare congenital condition with an estimated incidence of 1 per 100,000 births [8].

The diagnosis of ZS is difficult to establish in the antenatal period, especially if there's no index cases, because of its non specific clinical presentation. Fetal hypokinesia, hydramnios, IUGR, and sub-ependymal cerebral pseudo-cysts [9] or nuchal translucency greater than 6 mm can be detected by antenatal ultrasound [10].

The most consistent clinical signs in ZS are severe hypotonia, seizures, a typical facial dysmorphism with a big high forehead and broad fontanel, and hepatomegaly. Other disorders may include kidney cysts, jaundice, severe developmental disorders, heart defects or skeletal abnormalities [1].

Generally, the clinical picture is incomplete and individual variability does exist. None of those signs is pathognomonic but their association is so relevant especially in case of inbreeding or history of neonatal deaths in the family. Those features can lead to the diagnosis of a peroxisomal disease, particularly ZS.

Regarding the two newborns reported in our study, diagnosis was suspected based on: inbreeding, the history of sibling death as newborns suffering from neurological distress and facial dysmorphism, and the clinical picture combining facial dysmorphism, neurological distress and hepatomegaly.

ZS is confirmed by : peroxisomal functions exploration , VLCFA accumulation, plasmalogen-rate drop and significant decrease in catalase and DHAP-AT (Dihydroxyacetone-phosphate-acyltransferase enzymatic activities), which can be performed by skin-fibroblast culture; Accurate genotyping and identifying exact PEX genes mutations and/or a neuropathological examination [11] which shows abnormal gyration, maturation interruption pictured as neuronal migration defect and diffuse white-matter demyelination with secondary gliosis [12].

However, the diagnosis of ZS has benefited from medical advances in magnetic resonance imaging (MRI), which can reveal brain abnormalities, particularly white matter abnormalities and gyration [13]. In the first case, the diagnosis was confirmed, despite the lack of specific biochemical testing and enzymatic markers and/or molecular genetics study. It was based on the neuropathological examination, which found multiple characteristic disorders such as: germinolysis pseudo-cystic damages in the caudothalamic area, sylvian valley polymicrogyria, parietal pachygyricgyrus and sub-cortical and cerebellar heterotopia. In addition, other findings such as renal

microcysts and bile duct disorders, also pointed to the diagnosis of ZS.

In the second case, the diagnosis of ZS was based on neuropathological examination and VLCFA assay measurement by skin-fibroblast culture. It showed an increase in C26: 0 rate (3 times greater) and an increase in the C26:0/C22:0 ratio (7 times greater). In general, ZS is lethal in the first year, due to respiratory and/or neurological failure, often caused by infection.

## CONCLUSION

ZS diagnosis is often underestimated and many cases are unnoticed, as it requires biochemical tests, detailed neuropathological examination and/or precise genotyping. Genetic counseling is crucial because of the autosomal recessive inheritance pattern and the lack of curative therapy. In fact, it allows us to start a family pedigree chart , assess the risk transmission and to offer a prenatal diagnosis to the family. It is based on antenatal ultrasound scan which may show suggestive signs of ZS [14, 15]. An additional investigation by MRI may be requested between 28 and 30 weeks of gestation, in order to detect the gyration abnormalities, grey matter demyelination and heterotopia. Amniocentesis is the key of prenatal diagnosis by allowing peroxisomal functions exploration through aminocytes or fibroblasts culture [16].

## REFERENCES

- [1] Fitzpatrick DR. Zellweger syndrome and associated phenotype. *Am J Med Genet* 1996 ; 33 (10) : 863-868.
- [2] Rafique M, Zia S, Rana MN et al. Zellweger syndrome, a lethal peroxisome biogenesis disorder. *J Pediatr Endocrin Metab* 2013; 26 (3-4) : 377-9.
- [3] Wanders RJ. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders : A review. *Am J Med Genet* 2004 ; 126 : 355-75.
- [4] Ebberink MS, Mooijer PA, Gootjes Jet al. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectre disorder. *Hum Mutat* 2013 ; 32(1) : 59-69.
- [5] Ben Turkia H, Yangui M, Azzouz H et al. Syndrome de Zellweger par une nouvelle mutation du gène PEX26.
- [6] Reuber BE, Germain Lee E, Collins CS et al. Mutations in PEX1 are the most common cause of peroxisome biogenesis disorders. *Nat Genet* 1997 ; 445-446.
- [7] Levesque S, Morin C, Guay SP et al. A founder mutation in the PEX6 gene is responsible for increased incidence of Zellweger syndrome in a French Canadian population. *BMC Med Genet* 2012 ; 13-72.

- [8] Lee PR, Raymond GV. Child neurology: Zellweger syndrome. *Neurology* 2013 ; 80 (20) : 207-10.
- [9] Cuillier F, Cartault F, Lemaire P et al. Pseudo-kystes subépendymaires au sein du cerveau foetal : découverte d'un syndrome de Zellweger. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 : 325-329.
- [10] Chritaens GL, De Pater JM, Stoutenbeek P et al. First trimester nuchal anomalies as a prenatal sign of Zellweger syndrome. *Prenat Diagn* 2000 ; 20 : 517-8.
- [11] Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev* 1992 Jun ; 17(3) : 187-96.
- [12] Evrard P, Janssen A, Gressens P et al. Neuronal migration depends on intact peroxisomal function in brain and in extraneuronal tissues. *J Neurosci* 2003 Oct ; 29 ; 23 (30) : 9732-41.
- [13] Weller S, Gartner R. Cerebral MRI as a valuable diagnostic tool in Zellweger spectrum patients. *J Inherit Metab Disord* 2008 ; 31 : 270-80.
- [14] Chritaens G, De Pater JM, Stoutenbeek et al. First-trimester increased nuchal translucency and fetal hypokinesia associated with Zellweger syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 ; 17 : 344-6.
- [15] A. Brassier, C. Ottolenghi, N. Boddaert et al. Maladies héréditaires du métabolisme : signes anténatals et diagnostic biologique. *Arch. Pédiatr.* 2012 ;19(9) :959-969.
- [16] Segers K, Pierquin G, Gailliez S et al. Rapid prenatal diagnosis of fetal Zellweger syndrome by biochemical tests, complementation studies and molecular analyses. *Prenat Diagn* 2013 ; Feb ; 33(2) : 201-3.

# Une régression psycho motrice chez une adolescente révélatrice d'une acidurie méthyl- malonique : à propos d'un cas

Werdani. A, Jemmali. N, Rassas. A, Boussouffara. R, Mahjoub. B

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

## RÉSUMÉ

On connaît désormais plusieurs maladies héréditaires du métabolisme (MHM) à révélation tardive. La diversité des âges et des circonstances de révélation de ces MHM, associée au caractère souvent peu spécifique des signes révélateurs, rend le diagnostic parfois difficile et aggrave les séquelles. Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 14 ans qui a consulté pour trouble de la marche associé à une dysarthrie évoluant depuis 4 mois. Son développement psychomoteur était normal avec néanmoins une scolarité décrite par les parents comme difficile. A l'examen, elle avait un retard de croissance staturale ainsi qu'un retard pubertaire, un ralentissement psycho moteur manifeste ainsi qu'un syndrome pyramidal, extra pyramidal et cérébelleux : donc en résumé une atteinte neurologique progressive avec dégradation motrice et cognitive. L'IRM cérébrale a montré un parenchyme cérébral normal, des hypersignaux linéaires en T2 et FLAIR et un hyposignal en T1 du bras postérieur des capsules internes sans restriction de la diffusion. La spectroscopie était normale. La chromatographie a mis en évidence un taux élevé de métabolites dérivés du propionyl CoA au niveau sérique et d'acide méthyl malonique au niveau urinaire : un profil en faveur d'une acidurie méthylmalonique. Le tracé EEG était normal. Le dosage de l'homocystéine totale sanguine et urinaire ainsi que celui de la vitamine B12 était normal. L'enfant a été traitée par vitamine B12, acide folique et L carnitine avec un régime hypo protidique. Le recul est maintenant de 2 ans marqué par l'absence d'amélioration de l'atteinte neurologique malgré le traitement instauré et sa bonne observance.

## INTRODUCTION

L'acidurie méthyl malonique (AMM) est le trouble du métabolisme des acides organiques le plus fréquent. Les aciduries organiques sont des pathologies du métabolisme intermédiaire où existe une accumulation d'acide carboxylique. Elles sont liées à des anomalies impliquant le catabolisme des acides aminés ramifiés. Les formes à expression précoce sont habituellement les plus sévères. La présentation clinique est très hétérogène allant des formes asymptomatiques aux formes sévères à expression néonatale faites de vomissements récurrents, d'accès d'acidocétose et de symptômes neurologiques variables. Nous rapportons l'observation d'une fille atteinte d'AMM diagnostiquée à l'âge de 14 ans, au service de pédiatrie de l'hôpital Taher Sfar de Mahdia. Nous discuterons les aspects diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

## OBSERVATION

Il s'agit d'une fille âgée de 14 ans, issue de parents consanguins de 2ème degré, qui a été hospitalisée pour trouble de la marche associé à une dysarthrie évoluant depuis 4 mois. Sa mère, âgée de 44 ans, G7A5P2, a fait des fausses couches à répétition. Son frère, âgé de 11 ans, est suivi depuis l'âge de 2 ans et demi pour dilatation des bronches bilatérale séquellaire d'une bronchiolite oblitérante post infectieuse. Le développement psychomoteur de la fille était limite : position assise acquise à l'âge de 9 mois, marche seule à 16 mois et langage à 24 mois. Les acquisitions intellectuelles ont toujours été jugées normales par les parents, néanmoins, l'enfant a redoublé à deux reprises avec une scolarité difficile. L'histoire de sa maladie remonte à 4 mois avant la consultation marquée par l'installation progressive de trouble de la marche et d'une dysarthrie d'aggravation progressive. A l'examen son poids est à 34,5 kg (-1 DS), sa taille à 132 cm (-4 DS) et son

Auteur correspondant :

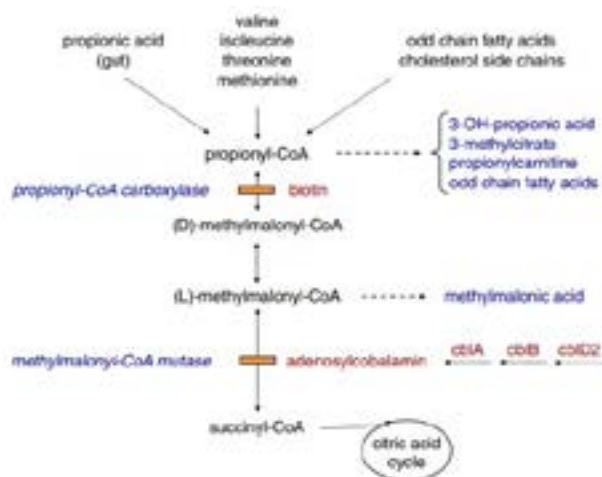
**WERDANI AMINA**

**Adresse :** Service de pédiatrie, Centre Hospitalo Universitaire Tahar Sfar 5100 Mahdia, Tunisie

**Tel. :** +216 92 165 988,

**Email :** werdani\_amina@yahoo.fr

périmètre crânien à 51 cm (-1 DS), pas de syndrome dysmorphique, pression artérielle à 110/70 mm Hg, FC = 70 battements par minute, eupnéique, auscultation cardio pulmonaire normale, abdomen souple, pas de viscéromégalie et examen des urines à la bandelette négatif. A l'examen neurologique un ralentissement psychomoteur manifeste sans altération de la compréhension des ordres, un syndrome pyramidal avec des réflexes ostéo tendineux vifs et polycinétiques, un signe de Babinski et un fauchage à la marche des deux côtés, un syndrome extra pyramidal avec une dystonie, une choréoathétose et une dysarthrie, un syndrome cérébelleux statique et cinétique bilatéral. Par ailleurs pas de déficit moteur, la sensibilité superficielle et profonde sont conservées. L'évaluation des paires crâniennes révèle un trouble de la déglutition, pas de diplopie ni de paralysie faciale. Pas de troubles sphinctériens. Devant cette atteinte neurologique progressive avec dégradation motrice et cognitive, nous avons évoqué une maladie neuro dégénérative ou une maladie neuro métabolique.



**Figure 1 :** Voies métaboliques de l'AMM

L'examen ophtalmologique était normal, pas d'anneau de Kaiser Fleischer. Le bilan hépatique était normal ainsi que le bilan cuprique. Dans le sens maladie neuro métabolique par déficit énergétique, spécifiquement les mitochondriopathies, le dosage des enzymes musculaires, la lactacidémie et le bilan tubulaire étaient normaux. L'échographie cardiaque était aussi normale. L'IRM cérébrale a mis en évidence des hyper signaux linéaires en pT2 et FLAIR et un hypo signal en pT1 du bras postérieur des capsules internes sans restriction de la diffusion, pas d'anomalie à la spectro et pas d'anomalie du signal du parenchyme cérébral. Le tracé EEG était bien structuré et globalement symétrique, sans anomalie paroxystique. La chromatographie des acides aminés a révélé la présence de métabolites dérivés du propionyl CoA à un taux élevé au niveau sérique. La chromatographie des acides organiques a montré un taux d'acide méthyl malonique augmenté (80 % des acides organiques) et le méthyl

citrate à l'état de trace. Cette analyse a permis de retenir le diagnostic d'AMM. Le dosage de l'homocystéine totale était normal à 8  $\mu\text{mol/l}$  (4-12) ainsi que celui de la vitamine B12 à 245,6 ng/l (130-450). Nous avons traité l'enfant par l'hydroxycobalamine initialement de façon journalière à la dose de 1 mg/jour pendant une semaine puis à la dose de 1 mg/semaine, l'acide folique à la dose de 5 mg/j et la L carnitine à la dose de 100 mg/kg/j. Pour réduire la flore propiogène, nous avons mis l'enfant sous métronidazole pendant les 10 premiers jours de chaque mois et contraint l'enfant à un régime hypo protidique à vie. Malgré le bon contrôle du métabolisme et la bonne observance du traitement, notre patiente a continué à présenter les mêmes anomalies neurologiques avec un ralentissement global même en l'absence d'épisodes aigus de décompensation.

## DISCUSSION

Les AMM sont des maladies rares, de transmission autosomique récessive, dont l'incidence serait d'environ 1/50 000 [1-3]. Elles sont liées à des troubles du catabolisme du propionate en rapport avec un déficit enzymatique en méthylmalonyl-CoA mutase (MCM). Elles peuvent également être liées à des anomalies du métabolisme de la vitamine B12 (cblA, cblB). En découle une accumulation de métabolites issus du catabolisme de certains acides aminés (valine, isoleucine, méthionine et thréonine) et une fermentation bactérienne dans le tube digestif (flore propiogène) à l'origine de l'accumulation du propionate et de l'acide méthyl malonique dans les urines (Figure 1). D'où un tableau d'intoxication endogène pouvant toucher plusieurs organes. Le déficit enzymatique complet se révèle dans les premiers jours ou semaines de vie par une détresse neurologique associée à une acidocétose métabolique et une hyperammoniémie évoluant vers le coma et le décès en l'absence de traitement. C'est le mode de révélation le plus fréquent et le plus classique. Certains patients présentent des formes chroniques qui se manifestent principalement par une atteinte neurologique : troubles du neuro développement, déficience intellectuelle et troubles du spectre autistique [4, 5]. Concernant les mécanismes des lésions cérébrales, il peut s'agir de lésion de la structure neuronale : dysfonctionnement mitochondrial, apoptose neuronale et hypomyélinisation comme il peut s'agir d'anomalies de la plasticité synaptique. L'accumulation de certains métabolites (méthylmalonylCoA, homocystéine) peut être à l'origine de lésions vasculaires. L'anomalie au niveau du métabolisme de la vitamine B12 diminue la production de méthionine à l'origine d'une diminution du méthyl dans le cerveau et d'une démyélinisation de la substance blanche. Plus tardivement il existe des formes qui peuvent se révéler par des complications à type d'insuffisance rénale ou encore des présentations psychiatriques.

Le diagnostic d'AMM est établi par l'analyse des acides organiques urinaires qui permet aussi de faire la distinction entre l'acidurie propionique et l'AMM, montrant la présence d'acide méthylmalonique dans

les AMM. De façon plus précise, si le méthylcitrate et l'acide 3-hydroxypropionique sont présents dans les deux maladies, l'acide méthylmalonique n'est quant à lui significativement augmenté que dans les AMM. Le dosage de l'homocystéine totale plasmatique permet de différencier les AMM isolées classiques des formes avec hyperhomocystéinémie (allant de la carence en vitamine B12 aux anomalies du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 type CblC) [7]. L'absence d'anémie macrocytaire et/ou un taux d'homocystéine normal permettent de distinguer les patients atteints d'AMM isolée classique de ceux présentant un déficit en vitamine B12 ou un trouble du métabolisme intracellulaire de la cobalamine [6].

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant la meilleure qualité de vie possible en limitant les complications. Ce traitement à vie est à la fois diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant) et médicamenteux. La prise en charge au long cours devra permettre un contrôle métabolique le plus optimal possible, une bonne croissance staturo-pondérale, et identifier précocement les complications éventuelles à type d'atteinte rénale chronique. Les formes d'AMM sensibles à la vitamine B12 (principalement l'AMM de type cblA) ont un devenir globalement meilleur [9, 10]. Le pronostic est fonction du type, de l'âge au moment du diagnostic et de l'observance au long cours au traitement. Le pronostic des patients avec AMM à début précoce (même les formes sensibles à la vitamine B12) est globalement mauvais.

Puisque le pronostic est fortement influencé par la durée du coma et la concentration maximale d'ammoniaque dans le sang, les patients doivent être diagnostiqués et recevoir une prise en charge spécifique le plus tôt possible. Le profil neurocognitif reste mal défini à long terme. L'âge précoce d'apparition de la maladie, la présence d'une hyperammoniémie au moment du diagnostic et les antécédents de convulsion sont associés à une déficience plus sévère.

Le diagnostic anténatal est possible grâce au dosage du méthylmalonate dans le liquide amniotique et l'urine maternelle au 2<sup>ème</sup> trimestre, et à l'étude du métabolisme de la cobalamine dans les cultures des cellules du liquide amniotique [8]. Le diagnostic moléculaire prénatal est aussi possible quand le gène affecté est connu. La thérapie prénatale (traitement de la mère par hydroxycobalamine) a été rapportée dans deux cas, semble-t-il avec succès.

## CONCLUSION

tardivement comme dans notre observation compatible avec une acidémie méthyl malonique révélée à l'âge de 14 ans, par une encéphalopathie progressive. Pour prévenir une telle évolution, il peut être utile de rechercher un déficit vitaminique et de pratiquer une chromatographie des acides organiques urinaires en présence de troubles neuropsychiatriques mal étiquetés chez un sujet jeune. Dans certaines formes d'AMM, un traitement peut en

effet être proposé, à type de supplémentation en vitamine B12 et de régime pauvre en acides aminés. De plus un tel diagnostic peut nécessiter un conseil génétique, la transmission se faisant selon un mode récessif autosomique.

## REFERENCES

- [1] Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. In born metabolic diseases: Diagnosis and treatment. Berlin: springer-verlag, 1995, p.1521-60.
- [2] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C: Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006, 142C:104-12.
- [3] Carrillo-Carrasco N, Venditti C: Propionic Acidemia. University of Washington: Seattle; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
- [4] Shuaib T, Al-Hashmi N, Ghaziuddin M, Megdad E, Abebe D, Al-Saif A et al. Propionic acidemia associated with visual hallucinations. *J Child Neurol* 2012; 27 : 799-803.
- [5] Batie CD, Barbier V, Valayannopoulos V, Touati G, Maltret A, Brassier A et al. Acute psychosis in propionic acidemia: 2 case reports. *J Child Neurol* 2014; 29:274-79
- [6] Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR: Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31 : 350-60.
- [7] Lempp TJ, Suormala T, Siegenthaler R, Baumgartner ER, Fowler B, Steinmann B et al. Mutation and biochemical analysis of 19 probands with mut0 and 13 with mut- methylmalonic aciduria: identification of seven novel mutations. *Mol Genet Metab* 2007; 90 : 284-90.
- [8] Inoue Y, Ohse M: Prenatal diagnosis of methylmalonic aciduria by measuring methylmalonic acid in dried amniotic fluid on filter paper using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400 : 1953-8.
- [9] Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007; 62 : 225-30.
- [10] Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32 : 630-9.



## Syndrome D'adams Oliver (Sao) A Propos D'un Cas

**Fatou. LY<sup>(1)</sup>, Niang. B<sup>(2)</sup>, Keita. Y<sup>(3)</sup>, Fadjri. E<sup>(S5)</sup>, Cissé F. D<sup>(1)</sup>,  
Sakho.Kane. A<sup>(1)</sup>, Sarr. F<sup>(N1)</sup>, Ndiaye. B<sup>(S5)</sup>, Sylla. A<sup>(4)</sup>, Ndiaye. O<sup>(3)</sup>**

<sup>(1)</sup> Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier National de Pikine, Dakar Sénégal.

<sup>(2)</sup> Service de Pédiatrie Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer.

<sup>(3)</sup> Service de pédiatrie Hôpital Aristide le Dantec, Dakar Sénégal.

<sup>(4)</sup> Service de Radiologie du Centre Hospitalier National d'enfants Albert Royer Dakar Sénégal.

<sup>(5)</sup> Service de Dermatologie du Centre Hospitalier National de Pikine, Dakar Sénégal

### RÉSUMÉ

Le syndrome d'Adams Oliver (SAO) est une maladie congénitale rare caractérisée par l'association d'une aplasie cutanée congénitale le plus souvent du scalp, d'anomalies transversales des membres associées à des anomalies vasculaires. Le premier cas a été décrit depuis 1945 par Forrest H Adams et C P Liver. Des cas sporadiques ont été rapportés. Notre observation avait pour but de rappeler une affection rare et de décrire ses manifestations cliniques et radiologiques chez un nouveau-né. Nous rapportons l'observation d'un nouveau-né de sexe masculin né d'une mère âgée de 42 ans 4ème geste 3ème pare sans antécédents pathologiques particuliers. La grossesse était bien suivie. L'accouchement s'est fait par césarienne basse transversale au terme d'une grossesse prolongée de 41 SA+5j. L'enfant avait crié à la naissance sans notion de réanimation. Sur la plan clinique, l'examen retrouvait un syndrome polymalformatif avec une télangiectasie néonatale diffuse associée à une aplasie cutanée du cuir chevelu, une malformation veineuse à type de masse cérébrale, une agenésie complète des orteils droits, une hypoplasie des orteils gauches, une hémidactylie bilatérale, une cryptorchidie droite et un retard de croissance intra utérin harmonieux faisant poser le diagnostic d'un syndrome d'Adams Oliver. Les radiographies des mains et des pieds avaient mis en évidence des agenésies osseuses et une appendice du bord cubital de la main gauche. L'évolution à court terme était favorable sous traitement local marquée par une cicatrisation des lésions du cuir chevelu avec un résultat esthétique satisfaisant et sur le plan du développement psychomoteur un retard du développement psychomoteur. Ce cas que nous avons rapporté est très probablement sporadique car il n'y avait pas d'autres cas connus dans la fratrie.

**Mots clés:** Syndrome Adams Oliver, nouveau-né

### SUMMARY:

Adams Oliver syndrome (AOS) is a rare congenital disease characterized by the association of congenital skin aplasia most often of the scalp, transverse abnormalities of the limbs associated with vascular abnormalities. The first case has been reported since 1945 by Forrest H. Adams and C P Liver. Sporadic cases have been reported. The purpose of our observation was to recall a rare affection and describe its clinical and radiological manifestations in a newborn. We report the observation of a male newborn, born to a 42-year-old mother 4th gesture 3rd pare with no specific pathological history. The pregnancy was well followed. The delivery was by transverse low caesarean section at the end of a prolonged pregnancy of 41 weeks + 5 days. The child had screamed at birth without any notion of resuscitation. Clinically, the examination found a poly formative syndrome with diffuse neonatal telangiectasia associated with skin aplasia of the scalp, venous malformation with cerebral mass type, complete agenesis of the right toes, hypoplasia of the left toes, bilateral hexadactyly, right cryptorchidism and harmonious intrauterine growth retardation, diagnosing Adams Oliver syndrome. X-rays of the hands and feet had shown bone agenesis and an appendage of the ulnar edge of the left hand. The short-term evolution was favourable under local treatment, marked by a healing of scalp lesions with a satisfactory aesthetic result and in terms of psychomotor development, a delay in psychomotor development. This case we described is most likely sporadic, as there were no other known cases in the siblings.

**Keywords:** Adams Oliver syndrome, newborn

Auteur correspondant :

**FATOU LY**

**Tel. :** 00221776509950

**Email :** fatouly@ymail.com

## INTRODUCTION

Le syndrome d'Adams Oliver (SAO) est une maladie congénitale rare caractérisée par l'association d'une aplasie cutanée congénitale le plus souvent du scalp et d'anomalies transversales des membres à type d'amputations, de syndactylies, brachydactylies ou oligodactylies. [1] Il s'y associe aussi des anomalies vasculaires à type de cutis marmorata télangiectasies, une hypertension artérielle pulmonaire, une hypertension portale et une hypovascularisation rétinienne un cutis marmorata télangiectasie. [2]

Les malformations cardiaques sont décrites chez environ 20% des sujets atteints. Il s'agit surtout de communication inter ventriculaire, de malformations vasculaires touchant les grosses artères, d'anomalies valvulaires et de tétralogie de Fallot [3]. Des cas familiaux et sporadiques ont été rapportés dans la littérature avec une hétérogénéité génétique causée par des mutations portant sur 4 gènes différents. Malgré son incidence faible estimée à 200 cas à travers le monde sans différence de sexe [4], le premier cas a été décrit depuis 1945 par Forrest H Adams et C P Liver. [5] C'est dans cette perspective que s'inscrit notre observation dont le but était de rappeler une affection rare. Les objectifs étaient de décrire les caractéristiques cliniques et radiologiques de cette affection chez un nouveau-né.

## OBSERVATION

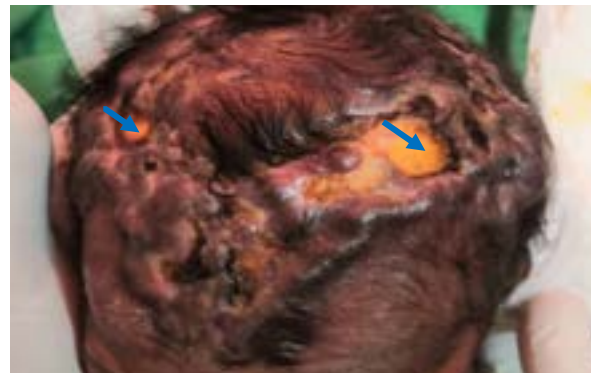
Nous rapportons l'observation d'un nouveau-né de sexe masculin né d'une mère âgée de 42 ans 4ème geste 3ème pare dont 1 avortement et un décédé à l'âge de 6 ans de cause inconnue. L'interrogatoire n'a pas retrouvé d'antécédent de prise médicamenteuse par la mère, d'infection uro-génitale, de fièvre ni de rupture prématurée des membranes au cours du 3ème trimestre, ou d'exposition aux radiations ionisantes pendant la grossesse. Nous n'avons pas noté également d'antécédent familial d'AOS, de retard mental, d'anomalies du système nerveux central, de syndrome polymalformatif dans la famille ni de notion de consanguinité parentale. La grossesse était bien suivie avec 4 CPN. Le bilan maternel réalisé au cours du 1er trimestre révélait un GSRh A+, un test d'Emmel négatif, une glycémie à jeun de 0,88 g/l et un taux d'hémoglobine à 10,4g/dl. Les sérologies toxoplasmose, rubéole, syphilitique et rétrovirale étaient négatives. Trois échographies ont été faites au cours de la grossesse dont une précoce à 8 SA+2j. Elle avait bénéficié de 2 doses de vaccin anti tétanique, d'une supplémentation en fer, en acide folique et en sulfadoxine pyriméthamine. L'accouchement s'est fait par césarienne basse transversale pour échec au déclenchement au terme d'une grossesse prolongée de 41 SA+5j. La présentation était céphalique. L'enfant avait crié à la naissance avec un score d'Apgar à 6/10 à la 1ère minute puis 8/10 à la 5ème minute sans notion de réanimation. Le poids de naissance était de 2600 g et la taille 48 cm situés entre le 10ème et le 3ème percentile et le périmètre crânien 32 cm situé au 10ème percentile.

Les constantes hémodynamiques étaient stables à l'admission. Sur la plan clinique, l'examen retrouvait un syndrome polymalformatif avec une télangiectasie néonatale diffuse avec un cutis marmorata (figure 1)



**Figure 1 :** Télangiectasie diffuse avec Cutis marmorata

associée à une aplasie cutanée du cuir chevelu, une malformation veineuse à type de masse cérébrale mamelonnée ulcérée par endroit centriforme, cérébri-forme et angiomateuse d'environ 8 cm de grand diamètre (figure 2),



**Figure 2 :** Aplasie cutanée du cuir chevelu

une agenésie complète des orteils droits, une hypoplasie des orteils gauches (figure 3),



**Figure 3 :** Agenésie complète des orteils droits, une hypoplasie des orteils gauches

une hétérodactylie gauche et une cryptorchidie droite. Par ailleurs on notait un retard de croissance intra utérin harmonieux. Ce tableau clinique nous a fait poser le diagnostic d'un syndrome d'Adams Oliver.

Sur le plan paraclinique, on notait une anémie normochrome normocytaire bien tolérée avec un taux d'hémoglobine à 13,7 g/dl. Devant une CRP positive à 43,5

et l'isolement de *Klebsiella pneumoniae* par l'étude bactériologique après écouvillonnage des lésions du cuir chevelu une infection nosocomiale a été évoquée. Les radiographies des mains et des pieds avaient confirmé les agénésies osseuses et mis en évidence un appendice du bord cubital de la main gauche (figure 4).



**Figure 4 :** Agénésies osseuses du pied droit et hypoplasies osseuses du pied gauche

La réalisation d'échographies cardiaque et abdominale n'avait pas révélé d'autres malformations internes. Le scanner cérébral a permis de mettre en évidence une atrophie cortico fronto pariéto temporale gauche séquellaire. Cependant nous n'avons pas pu faire une confirmation génétique faute de disponibilité et de moyens. Sur le plan thérapeutique, il a bénéficié d'une antibiothérapie à base d'Imipénème (60 mg/kg/j en 4 prises), de Vancomycine (60 mg/kg/j en 4 prises), de soins locaux des lésions du cuir chevelu avec du sérum physiologique au début quotidien puis espacés avec une application biquotidienne de crème corticoïde cicatrisante (prednicarbate) sur avis du dermatologue et du chirurgien plastique. L'évolution était favorable au bout de 1mois 10 jours d'hospitalisation marquée par une cicatrisation des lésions du cuir chevelu avec un résultat esthétique satisfaisant (Figure 5)



**Figure 5 :** Restitution ad intégrum du cuir chevelu à 3 mois de contrôle

et un amendement de l'infection. Cependant on notait une persistance du cutis marmorata. (Figure 6)



**Figure 6 :** Persistance du cutis marmorata avec malformations veineuses visibles

Sur le plan du développement psychomoteur la tenue de la tête était acquise à 3 mois. Nous préconisons un suivi régulier pour évaluer les acquisitions psychomotrices et guetter d'éventuelles complications. Il faudra envisager aussi un avis en chirurgie pédiatrique pour une pose de prothèse du pied droit à l'âge de la station debout et de la marche.

## DISCUSSION

Le syndrome d'Adams Oliver (SAO) est un trouble du développement rare touchant le cuir chevelu et les membres. On distingue des formes autosomiques dominantes et autosomiques récessives selon le type de mutation génétique et des cas sporadiques comme notre jeune patient qui n'a pas d'antécédents familiaux d'AOS. Six gènes ont été identifiés, cependant les données sur la fréquence et la distribution des mutations sont actuellement mal connues [6]

La pathogenèse exacte de l'AOS est inconnue. Dans leur description originale du syndrome, Adams et Oliver ont suggéré que la pathologie sous-jacente pourrait être un développement arrêté ou une agénésie de certaines parties du squelette et des tissus mous [1]. L'atteinte vasculaire au cours de l'embryogenèse serait aussi incriminée par Hoyme et al. [7]

Ils ont émis l'hypothèse d'un accident thrombotique in utero vasculaire conduisant à une interruption de l'approvisionnement en sang des structures en développement après avoir constaté que les placentas de patients atteints d'AOS contenaient de multiples thrombus organisés dans de gros vaisseaux vilieux du tronc principal du fœtus. D'autres ont suggéré que l'AOS est le résultat d'une autre interruption de l'apport sanguin embryonnaire précoce. [8] Swartz et al. quant à eux semblent incriminer une anomalie généralisée dans les petits vaisseaux provoquant une perturbation de la circulation sanguine. [9] Ces petites irrégularités des vaisseaux seraient responsables de l'aplasie cutanée congénitale, des anomalies terminales des membres transversaux, ainsi que des lésions vasculaires cardiaques, hépatiques et pulmonaires. Sur le plan clinique, les lésions d'aplasie cutanée congénitale (ACC) surviennent généralement sur la ligne médiane des parties pariétales ou occipitales du cuir chevelu mais peuvent également siéger sur l'abdomen ou les membres. [2] Ces lésions peuvent

être superficielles n'impliquant souvent que la peau et guérissent presque toujours sur une période de plusieurs mois. Les lésions plus étendues peuvent impliquer le crâne et éventuellement la dure mère pouvant s'infecter comme chez notre malade ou se compliquer d'hémorragie ou d'une thrombose. [2] L'hémorragie a été incriminée comme l'une des principales causes de décès dans 25% des cas. [6] Le cutis marmorata télangiectasie congénitale représentait 19% dans cette série. Les anomalies des membres sont la caractéristique la plus courante de cette maladie et sont généralement asymétriques. Les membres inférieurs sont plus touchés que les membres supérieurs. [10] Les malformations des membres les plus fréquemment observées dans cette affection sont la syndactylie, la brachydactylie, la polydactylie, l'oligodactylie et les hypoplasies des doigts et orteils. Il existe cependant une grande variabilité de la sévérité des manifestations cliniques. Les anomalies terminales des membres peuvent être mineures touchant les orteils, les doigts les pieds ou mains de manière unilatérale ou bilatérale ou plus sévères entraînant des amputations de membres comme observées chez notre jeune patient. D'autres anomalies rénales, hépatiques et oculaires sont moins fréquemment rapportées dans la littérature. [2] Des malformations du SNC et cardiaques congénitales ont été observées dans 23% des cas par Hased et al. Les anomalies du SNC comprenaient des anomalies structurelles, une microcéphalie, des anomalies vasculaires et des défauts de migration du SNC. [6] Sur le plan thérapeutique, la prise en charge de l'agénésie du cuir chevelu comme préconisée requiert des soins par un dermatologue pédiatrique et/ou d'un chirurgien plastique selon la gravité des lésions. Ce qui permet de favoriser la cicatrisation et de prévenir la surinfection. Les lésions larges et/ou profondes avec atteinte de la boîte crânienne nécessitent des soins plus poussés par chirurgie reconstructrice par un neurochirurgien.

Quant aux anomalies des membres elles peuvent nécessiter au besoin une intervention chirurgicale ou prothétique selon la gravité. A défaut l'ergothérapie et/ou la physiothérapie peuvent améliorer le pronostic fonctionnel des membres. [2] Concernant le suivi, il faudrait guetter des signes d'hypertension pulmonaire sur le plan cardiovasculaire par la réalisation d'une échocardiographie annuelle jusqu'à l'âge de 3 ans. Sur le plan neurologique, il est important de faire un examen neurologique systématique et une évaluation continue du développement psychomoteur. Sur le plan oculaire, l'évaluation annuelle par un ophtalmologiste pédiatrique jusqu'à l'âge de trois ans permettra de mettre en évidence un développement vasculaire rétinien anormal. [2]

## CONCLUSION

Le syndrome d'Adams Oliver (SAO) est une maladie congénitale rare caractérisée par des malformations de sévérité variable. Le diagnostic repose surtout sur la clinique, même si la génétique permet de faire la confirmation. Ce cas que nous avons rapporté est très

probablement sporadique car il n'y avait pas d'autres cas connus dans la fratrie.

**Conflit d'intérêt : Aucun**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Adams F and Oliver Hereditary deformities in man due to arrested development J. Hered. 36, 3-7
- [2] Anna Lehman, Wim Wuyts, Millan S Patel, Margaret P Adam, Holly H Ardinger et al, Syndrome d'Adams-Oliver: GeneReviews Seattle (WA): Université de Washington, Seattle; 2016, 1993-2020
- [3] Algaze C, Esplin E D, Lowenthal A, Hudgins L, Tacy T A Expanding the phenotype of cardiovascular malformations in Adams Oliver syndrome A.J.Med. Genet. A. 2013 161A, 1386-1389
- [4] Mariana Godínez Barragán, Gustavo Parés Vidrio, Alejandro Hinojosa Aguirre, Il Adolfo Yamamoto Nagano, Adams-Oliver syndrome. Case report Revista Odontológica Mexicana 2011;15 (3): 175-182
- [5] Luján JI, Ibarra AG, Méndez FV. Síndrome de Adams-Oliver. Reporte de un caso. Rev Hosp Jua Mex 2004; 71 (3): 124-7
- [6] Susan Hased, Shibo Li, John Mulvihill, Christopher Aston, Susan Palmer Revue de la littérature sur le syndrome d'Adams-Oliver: affiner le phénotype diagnostique Am J Med Genet A 2017; 173 (3): 790-800 [7] Hoyme HE, Jones KL, Van Allen MI, Saunders BS, Benirschke K. Pathogenèse vasculaire des défauts de réduction des membres transversaux. J Pediatr. 1982; 101 : 839-843
- [8] Fryns JP, Legius E, Demaerel P, van den Berghe H. Anomalie congénitale du cuir chevelu, anomalies de la réduction des membres distaux, hémiplégie spastique droite et hypoplasie de l'artère cérébrale gauche: preuve supplémentaire que l'interruption de l'apport sanguin embryonnaire précoce peut entraîner Adams-Oliver (plus) syndrome. Clin Genet. 1996; 50 : 505-509
- [9] Swartz EN, Sanatani S, Sandor GG, Schreiber RA. Anomalies vasculaires dans le syndrome d'Adams-Oliver: cause ou effet? Am J Med Gen. 1999; 82: 49-52
- [10] Küster W, Lenz W, Kääriäinen H, Majewski F. Défauts congénitaux du cuir chevelu avec anomalies des membres distaux (syndrome d'Adams-Oliver): rapport de dix cas et revue de la littérature. Suis J Med Genet. 1988; 31 : 99-115

# Renal artery thrombosis: an exceptional etiology of arterial hypertension in new born

Hammi. LY <sup>(1,2)</sup>, Charfi. H <sup>(1)</sup>, Ferjani. M <sup>(1,2)</sup>, Ben Othmen. W <sup>(1,2)</sup>, Gargah. T <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis. Tunisie.

<sup>(2)</sup> Faculté de médecine de Tunis, Université Tunis El Manar. Tunisie.

## ABSTRACT

Renal artery thrombosis is rare in new-borns. It is mostly related to umbilical arterial catheterization associated with thromboembolic risk factors. We report here both aortic and right renal artery thrombosis in a female premature new-born declared as an arterial hypertension. Diagnosis was confirmed by Doppler ultrasound. The progression was favourable with anticoagulation therapy. This condition is associated with a low mortality but long-term kidney dysfunction is common and patients require a long term follow up. To avoid arterial thrombosis, we need to rationalize the use of catheters and identify the risk factors for thrombosis.

## INTRODUCTION

Neonatal thromboembolic disease is rare and severe. Artery thrombosis is less frequent than venous thrombosis and it rarely affects aorta. The incidence of symptomatic arterial thrombosis is reported to be approximately 0.25/10 000 live births (1–3). Almost 80% of aorta thrombosis is related to umbilical artery catheter (4). Mortality is heavy and renovascular or functional sequelae are usually severe, imposing urgent diagnosis and effective treatment. We rapport here an arterial renal thrombosis in a term newborn caused by an umbilical catheter.

## CASE REPORT

Our patient was a female newborn. She was born to a 35 years old mother and from a pregnancy complicated by gestational diabetes. She was born at 34 weeks of gestation by an emergency caesarean section for acute pancreatitis stage E. At birth, the APGAR score was 1 and 3 at 1 and 5 minutes respectively with a 2350 g birthweight. She was resuscitated and then transferred to the neonatal intensive care unit for management of perinatal asphyxia and respiratory distress secondary to the perinatal asphyxia and a hyaline membrane disease. She required mechanical ventilation, placement of an umbilical catheter and the use of vasoactive drugs for hemodynamic disturbances. At 9 days of age, she presented an arterial hypertension. She developed an oligoanuric renal failure with a creatinine level at 54µmol/l without electrolytic disorders. A renal etiology was suspected, so a doppler ultrasound of the renal arteries was realized and showed a floating thrombus of the abdominal aorta at the level of the renal arteries extended to the origin of the right renal artery. Within these results a continuous infusion of heparin was begun. She received 7 days of Unfractionated Heparin (20UI/kg/h), then 3 weeks of Low Molecular Weight Heparin at a rate of 160 IU/kg/12h, then 15mg/day (5mg/kg/day) of acetylsalicylic acid. The patient was normotensive under 1mg/kg/day nicardipine. The control ultrasound, on day 5 of heparin therapy showed the absence of visualization of the thrombus in the abdominal aortic and renal artery previously described. The decision was an early withdrawal from treatment. In view of the re-ascension of the blood pressure figures during the evolution, an ultrasound control was indicated and showed a recurrence of the renal artery thrombus. She was then transferred to the pediatric nephrology department for management and further exploration of her high blood pressure. At the initial examination the infant was eutrophic for age. The neurological examination was without abnormalities. The cardiac auscultation did not show excessive noise. The pulse was present and symmetrical. Blood pressure was 80/50 mmHg for all four limbs. The urine sediment test was free of abnormalities, especially no hematuria or proteinuria. Heparinotherapy was resumed and then relayed an anticoagulant treatment based on anti-vitamin K adapted according to the level of INR (objective between 2 and 3). As part of the impact assessment of high blood pressure: the neurological examination was without abnormalities; the examination of the fundus was normal, cardiac echography showed no left ventricular hypertrophy

Auteur correspondant :

**HAMMI YOUSRA**

**Adresse :** Pediatric department, Charles Nicolle Hospital. Boulevard 9 Avril, Bab Souika, 1006 Tunis, Tunisia.

**Tel. :** +21697287367

**Email :** hammi\_yousra@yahoo.fr

or pulmonary arterial hypertension with retained FeVG. But the eGFR was decreased with a CKD stage 2, and the right kidney was hypoplastic on ultrasound and not functional on DMSA scan. In front of this thrombosis, an etiological balance was carried out. The thrombophilia workup found a normal level of antithrombin III at 106% and a decreased level of Protein C at 49% due to immaturity with normal rates for the parents. Levels of free protein S at 99.8% and fibrinogenemia at 2.42 were normal with respectively 99.8% et 2.42 g/l with no mutation of factor II or factor V Leiden. The neonatal lupus and anti-phospholipid syndrome were eliminated in front of no circulating anticoagulant antibodies for the infant and negatives antinuclear and anti-cardiolipin antibodies mother testing. Normal profile of hemoglobin electrophoresis (Hb A:82.7%, Hb A2:2.6%, Hb F:1.7%) allowed us to eliminate sickle cell disease. Given the negativity of the etiological work-up for thrombophilia in the patient and her mother, renal artery thrombosis was linked to acute foetal distress and umbilical catheterization. The anticoagulation therapy was stopped after 18 months. Renal ultrasound after 7 months showed no renal artery thrombus or other abdominal localization. As well as blood pressure and antihypertensive medication was stopped and renal function was normalized with creatinine clearance > 90/ml/mn/1.73 m<sup>2</sup> SC. After one year, our patient was eutrophic with normal psychomotor development, normal blood pressure and normal renal function.

## DISCUSSION

At birth, the components of the neonatal haemostatic system are similar to those in older children and adults, but plasma concentration and activity are significantly different. This system continues to develop during the first year of life to reach adult values. Actually, it is influenced by the age of gestation and postnatal age. Levels of vitamin k dependent clotting factors and inhibitors of coagulation are lower in preterm infants than term infants. This condition exposes them to a higher risk for developing bleeding or thrombotic complications in response to perinatal risk factors or iatrogenic events (5,6). This foetal neonatal risk factors include inherited thrombophilia, prematurity, polycythaemia, congenital heart disease, respiratory distress syndrome, sepsis and low birth weight. In case of prolonged umbilical catheterism the risk of thromboembolism event increases in association with these risk factors (7,8). In our case, prematurity, perinatal asphyxia, respiratory distress syndrome and umbilical catheterism are the main risk factors of the aorta and renal artery thrombosis.

Clinical features of renal vascular thrombosis are extremely variable. It varies from venous to artery thrombosis and it largely depend on the location and degree of involvement of each one. This presentation can vary from asymptomatic to life threatening conditions. While the majority of patients with renal venous thrombosis present with at least one of the three cardinal signs (macroscopic haematuria, large palpable kidney, thrombocytopenia), patients with renal artery

thrombosis are usually asymptomatic and the diagnosis should be suspected whenever a newborn having risk factors presents with transient hypertension like our patient. Acute renal failure in this setting is usually rare, except in cases of aortic thrombus that extends to both renal arteries (8–10). Although our patient had a unilateral renal artery thrombosis, she presented with oligo-anuric renal failure. Perinatal asphyxia, associated with haemodynamic disorders alongside the thrombosis may explain this condition.

Once suspected renal vascular thrombosis should be confirmed by imaging. Contrast angiography is the gold standard for the diagnosis of vascular thrombosis but it exposes the newborn to radiation and contrast agent. The access to angiography is generally difficult in these population because they are usually severely ill. So, this exam is rarely used. The Doppler ultrasound is more accessible in neonatology units making it the most used method to confirm the diagnosis of arterial thrombosis in newborns (11).

Medication should be started as soon as the diagnosis is established. Therapeutic indications are not codified in neonates and they are based on extrapolation from adults. They are dependent on the extent of thrombosis, its location, the effectiveness of the circulation of supplement, existence of kidney failure, general condition of the newborn, the experience of the care team and the availability of the different treatments. The American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines advocate that treatment (anticoagulation, thrombolytic therapy and surgery) should be individualized based on the extent of thrombosis and the urgency of the clinical situation(6,12). The benefit/risk ratio should be calculated before deciding whether or not to start anticoagulant therapy because of the major bleeding risk, especially in premature neonates and those at risk of intracerebral haemorrhage. Sometimes it is necessary to adopt a conservative approach (armed abstinence). Thrombolysis is only indicated in cases of bilateral arterial thrombosis with acute renal failure. In all cases umbilical catheter should be removed. In addition to renal revascularization, attention should be paid to supportive care (the regulation of acid-base and electrolyte disorders) and anti-hypertensive therapy. Renal function monitoring is necessary and consideration should be given to when to indicate extra-renal purification in these patients. Current guidelines recommend continuous monitoring of the thrombus by US and continuing therapy until resolution of the clot for a total duration of between 6 weeks and 3 months (11). Although renal artery thrombosis in neonates is associated with low mortality, it is associated with high morbidity. In the long term, there may be progressive deterioration of renal function, hypertension and proteinuria, requiring long-term renal monitoring (7–9).

## CONCLUSION

Although rare, neonatal arterial thrombosis is serious. The aetiology is dominated by arterial catheterization. The presence of sepsis, perinatal asphyxia or dehydration is an additional risk factor for the occurrence

of thrombosis, and an abnormality of homeostasis is rarely found. The diagnosis of thrombosis must be rapid as well as the management. The best treatment remains prevention which aims to identify the situations at risk and to limit the indications for catheterization.

therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. juin 2008;133(6 Suppl):887S-968S.

## REFERENCES

- [1] Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev.* juin 2004;18(2):75-84.
- [2] Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 1997;76(3):F163-167. O
- [3] Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* nov 1995;96(5 Pt 1):939-43.
- [4] Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK. Neonatal aortic thrombosis: a comprehensive review. *Klin Padiatr.* mai 2010;222(3):134-9.
- [5] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood.* nov 1988;72(5):1651-7.
- [6] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furnedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* févr 2006;95(2):362-72.
- [7] Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood.* 1 sept 2004;104(5):1356-60.
- [8] Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics.* nov 2007;120(5):e1278-1284.
- [9] Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1337-48.
- [10] Ergaz Z, Simanovsky N, Rozovsky K, Leil SA, Ofek-Shlomai N, Revel-Vilk S, et al. Clinical outcome of umbilical artery catheter-related thrombosis - a cohort study. *J Perinatol.* déc 2012;32(12):933-40.
- [11] Renal vascular thrombosis in the newborn - PubMed [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173707/>
- [12] Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic

# Syndrome de Poland à révélation néonatale

Trabelsi. I <sup>(1)</sup>, Essid. S <sup>(2)</sup>, Trabelsi. R <sup>(3)</sup>, Guedria. A <sup>(2)</sup>, Chraiet. K <sup>(2)</sup>,  
Bel Hadj. I <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Hôpital d'enfants « Béchir Hamza », Service de pédiatrie « B », Tunis, Tunisie.

<sup>(2)</sup> Hôpital régional « Ahmed Tlili », Service de pédiatrie, Nabeul, Tunisie

<sup>(3)</sup> Ministère de la santé publique, Département d'inspection médicale, Tunis, Tunisie

## RÉSUMÉ

Le syndrome de Poland (SP) est une anomalie congénitale musculosquelettique rare avec un large spectre clinique. Le diagnostic est clinique et facile quand le tableau est typique associant des anomalies thoraciques et des anomalies du membre supérieur homolatéral.

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né âgé de 15 jours, ramené par sa mère pour une respiration anormale. L'examen a trouvé une dépression thoracique droite sans détresse respiratoire. L'examen du membre supérieur droit était normal. La radiographie thoracique a montré une agénésie de la 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> côtes droites. L'échographie thoracique a confirmé l'hypoplasie du faisceau sternocostal du muscle pectoral. Les différentes explorations ont éliminé les autres anomalies pouvant être associées dans le cadre du syndrome de Poland. Après un recul de 15 mois, le patient garde une légère dépression thoracique sans retentissement respiratoire ni fonctionnel.

**Mots-clés :** Syndrome de Poland, pectoralis major, nouveau-né, agénésie costale

## ABSTRACT

Poland's syndrome (PS) is a rare musculoskeletal congenital anomaly with a wide spectrum of presentations. The diagnosis is clinical and easy when the picture is typical associating thoracic and homolateral upper limb abnormalities. We report the case of a newborn-aged 15 days, brought back by his mother for abnormal breathing. The physical exam found a right chest depression without respiratory distress. The examination of the right upper limb was normal. Chest X-ray showed agenesis of the 4th, 5th, and 6th right ribs. Thoracic ultrasound confirmed hypoplasia of the sternocostal beam of the pectoral muscle. The different explorations eliminated the other abnormalities that could be associated with Poland syndrome. After 15 months, the patient maintains a slight chest depression with no respiratory or functional impact. Keywords : Poland's syndrome, pectoralis major, newborn, costal agenesis

## INTRODUCTION

Le syndrome de Poland (SP) est une malformation rare associant à des degrés divers des anomalies thoraciques et des anomalies du membre supérieur homolatéral. Il s'agit essentiellement d'une absence ou une hypoplasie unilatérale du muscle grand pectoral, intéressant le plus souvent sa portion sterno-costale. D'autres anomalies thoraciques peuvent s'associer, musculaires, ostéocartilagineuses et cutanéoglandulaires. Les malformations du membre supérieur sont homolatérales aux anomalies thoraciques et atteignent essentiellement la main. Le plus souvent il s'agit d'une symbrachydactylie. L'incidence varie entre une sur 30000 et une sur 80000 de naissances vivantes, avec une prédominance masculine et un sex-ratio à un ratio de 3/1 (1). Le diagnostic clinique à la période néonatale n'est pas toujours aisé, surtout

en cas d'une atteinte isolée du muscle pectoral sans atteinte du membre supérieur homolatéral. Nous rapportons le premier cas de SP à révélation néonatale en Tunisie, associant une atteinte musculaire et ostéocartilagineuse thoracique.

## OBSERVATION

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu d'un mariage non consanguin sans antécédents familiaux notables. La grossesse était bien suivie, sans dysgravité ni prise médicamenteuse au cours de la gestation. L'échographie morphologique n'a pas montré aucune anomalie. La mère était immunisée contre la toxoplasmose et la rubéole. L'accouchement était par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra utérine. Le nouveau-né était eutrophique, n'a pas présenté de détresse respiratoire néonatale. La maman

Auteur correspondant :

**INES TRABELSI**

**Tel.:** 0021658999644

**Email:** drinestrabelsi@gmail.com



a constaté, depuis sa sortie de la maternité, une gêne respiratoire permanente avec déformation thoracique l'amenant à consulter à j15 de vie. A l'examen physique, le nouveau-né était apyrétique, éveillé avec une bonne réactivité. L'inspection du thorax a montré une asymétrie droite avec déformation visible des côtes droites et une dépression de la paroi thoracique droite à chaque inspiration (Figure 1).



**Figure 1 :** Dépression de la paroi thoracique du côté atteint avec une aggravation à l'inspiration

La fréquence respiratoire était à 50 cycles par minutes, la SpO<sub>2</sub> était à 96% à l'air ambiant. L'auscultation cardiaque et pulmonaire était normale. La fréquence cardiaque était à 120 battements par minutes. Les articulations du membre supérieur homolatéral étaient libres, sans anomalies à la mobilisation active ou passive. L'aspect des deux mains était normal, notamment pas de symbrachydactylie. L'examen était par ailleurs normal. On n'a pas noté une dysmorphie faciale, ni anomalie squelettique ou autre malformation visible. La radiographie du thorax a montré une agénésie de la quatrième, cinquième et sixième côte avec rétrécissement du deuxième espace intercostal droit et restriction du champ pulmonaire droit (Figure 2).



**Figure 2 :** Radiographie du thorax de face : agénésie de la 4<sup>ième</sup>, 5<sup>ième</sup> et 6<sup>ième</sup> côtes droites atteinte avec une aggravation à l'inspiration

Le muscle pectoral droit était hypoplasique à l'échographie de la paroi thoracique. Devant ce tableau associant une agénésie du muscle pectoral droit et une agénésie costale, le syndrome de Poland a été porté. L'échocardiographie 2D avec l'étude Doppler couleur était normale. Un bilan biologique et radiologique qui a été fait à la recherche d'autres malformations n'a pas objectivé d'autres anomalies associées. L'échographie abdominale, transfontanellaire ainsi que le bilan hépatique et rénal étaient normaux. Une prise en charge multidisciplinaire (pédiatre, pneumo pédiatre, chirurgien pédiatre, psychiatre) et un suivi régulier ont été préconisés. Actuellement, le patient a 15 mois, suivi à la consultation chaque 6 mois. Il présente toujours la même asymétrie thoracique sans retentissement respiratoire ni fonctionnel.

## DISCUSSION

La première description clinique et anatomique complète a été réalisée par Alfred Poland en 1841(2). Alfred Poland, étudiant en anatomie au Guy's Hospital, disséqua le cadavre d'un forçat de 27 ans, condamné à mort, qui présentait une dépression thoracique gauche, une main gauche palmée et plus petite que la droite. Le syndrome de Poland est une malformation rare et représente 14 % des aplasies mammaires. (3). La principale anomalie dans ce syndrome est l'hypoplasie du muscle pectoral. Dans la majorité des cas, cette hypoplasie affecte de façon sélective la partie sternocostale du muscle pectoral (chef moyen et inférieur du muscle pectoralis major) avec une asymétrie conséquente de la poitrine. Dans certains cas, des muscles homolatéraux supplémentaires du thorax, l'épaule et le membre supérieur peuvent être hypoplasiques. Les os de la cage thoracique peuvent également être affectés. Les côtes peuvent être raccourcies, manquantes, surnuméraires ou soudées et malformées associées ou non à une atteinte vertébrale conduisant potentiellement à des déformations thoraciques plus sévères et détresse respiratoire. L'expression de la malformation influence très largement le sex-ratio. Dans les formes avec atteinte du membre supérieur associée à la malformation thoracique, il existe une très nette prédominance masculine, avec un rapport de 3 pour 1. Dans les formes mineures, le sex-ratio est très en faveur des filles car ces formes passent pratiquement inaperçues chez les garçons. La plupart des publications atteste d'un développement préférentiel des lésions du côté droit, avec un rapport de 3 pour 1 (4). À ce jour, l'étiologie du syndrome de Poland n'est pas encore élucidée. De nombreux facteurs ont été invoqués à l'origine de ce syndrome. En 1986 une hypothèse pathogénique commune pour les syndromes de Poland et Moebius a été proposée : il s'agit d'une interruption précoce des artères subclavières et/ou leurs branches vers la 6e semaine de développement. C'est l'interruption de l'artère subclavière avant l'origine de l'artère thoracique médiale mais après l'origine de

l'artère vertébrale qui serait responsable du syndrome de Poland. Plusieurs facteurs, notamment mécaniques, environnementaux et embryologiques peuvent causer une interruption ou une réduction dans le flux sanguin vers l'artère sous-clavière et ses branches. Les facteurs intrinsèques comme un thrombus ou une embolie, les brides amniotiques peuvent causer des perturbations vasculaires. Les événements extrinsèques ont été aussi incriminés, comme la première côte cervicale qui vient forcer la disposition en U de l'artère sous-clavière dans une configuration défectueuse, la rendant hypoplastique. D'autres facteurs pouvant être aussi impliqués comme le tabagisme et l'abus de cocaïne au cours de la grossesse. D'autres facteurs extrinsèques notamment génétiques peuvent interférer avec la migration musculaire importante du muscle pectoral et la séparation des doigts, les deux événements se produisent entre 6 et 8 semaines de gestation (5). Le diagnostic de SP est clinique. Classiquement, il s'agit d'un nouveau-né qui présente une hypoplasie asymétrique des muscles pectoraux et anomalies de la cage thoracique associés à des anomalies du membre supérieur homolatéral. Dans notre cas, le diagnostic n'était pas aussi aisé devant l'absence d'anomalies du membre supérieur droit. Une agénésie ou hypoplasie bilatérale est rarement décrite (6). À un âge plus avancé, le diagnostic de SP est porté devant une hypoplasie du muscle pectoral plus visible qu'à la période néonatale. À l'inspection, on recherche une dépression infraclaviculaire, traduisant l'absence des chefs sternocostaux du pectoralis major. On peut parfois voir et palper le bord inférieur du faisceau sternoclaviculaire du pectoralis major, surtout s'il est hypertrophique. On note également l'absence de pilier axillaire antérieur (particulièrement visible quand le patient réalise une adduction du bras contre résistance). La modification du pli axillaire est un signe pathognomonique de l'absence de pilier antérieur. Il faut également rechercher une absence ou hypoplasie d'autres muscles de la poitrine : petite muscle pectoral, grand muscle dorsal, muscle deltoïde. Les anomalies de la cage thoracique sont fréquemment retrouvées : une agénésie ou hypoplasie d'un ou de plusieurs segments costaux, pectus carinatum, excavatum, hypoplasie claviculaire, hernie pulmonaire. Notre patient illustre l'aspect typique d'une association des deux atteintes musculaire et ostéocartilagineuse. Des anomalies de la région mammaire à savoir une agénésie ou hypoplasie du sein, de l'aréole et du mamelon sont également décrites. Les anomalies de l'enveloppe cutanée (absence de pilosité, peau fine) doivent être aussi recherchées. Il est impératif de rechercher de façon systématique des anomalies de la main et du membre supérieur homolatéral devant toute suspicion de syndrome de Poland. La symbrachydactylie est l'anomalie la plus rapportée au niveau de l'extrémité homolatérale (7). De nombreuses lésions associées au syndrome de Poland ont été décrites de façon sporadique dans

la littérature : anomalies hématologiques (thrombocytopenie, leucémie aiguë), anomalies rénales (agénésie rénale...), anomalies oculaires (strabisme, épicanthus), anomalies génitales (cryptorchidie, hypospadias), anomalies osseuses (scoliose, pieds bots, malformation, maxillo-mandibulaire...), anomalies cardiopulmonaires (dextrocardie...), anomalies vasculaires. Ces lésions peuvent être associées à d'autres syndromes malformatifs (Sprengel, Klippel-Feil, Moebius, Adams-Olivier). L'échographie est l'examen à demander en première intention devant un tableau clinique évocateur de SP. Une description précise des anomalies morphologiques des tissus et de la paroi thoracique, non toujours facile à identifier lors de l'évaluation clinique, est d'une importance capitale permettant de planifier la prise en charge thérapeutique. L'échographie doit être effectuée idéalement par des radiologues ayant une expertise en pathologie musculo-squelettique afin de confirmer à la fois l'hypoplasie du muscle pectoral, de caractériser les éventuelles anomalies glandulaires, de dépister des anomalies cardiaques et rénales et enfin d'examiner les extrémités supérieures. Une cartographie des muscles de la main pourrait indiquer la chirurgie et la rééducation surtout chez les jeunes enfants, chez qui l'IRM n'est pas toujours facile à faire (8). Dans les formes sévères, avec atteinte osseuse thoracique importante, une IRM ou un scanner thoracique peuvent être indiqués afin de mieux caractériser les lésions avant de procéder à la chirurgie. Les diagnostics différentiels les plus courants chez l'enfant incluent l'asymétrie thoracique dans le cadre d'une scoliose thoracique et/ou anomalie des structures osseuses (sternum, côtes, vertèbres), congénitale isolée. L'asymétrie thoracique pourrait également se voir dans les anomalies diaphragmatiques congénitales. Le dépistage anténatal est limité par les difficultés d'appréciation de l'hypoplasie musculaire moyennant l'échographie obstétricale. Seulement les formes associant les anomalies osseuses ou anomalies des extrémités peuvent être identifiées à l'échographie morphologique. Les anomalies détectées doivent être confirmées à l'examen après la naissance (9). Les gènes impliqués dans le SP ne sont pas encore identifiés. La plupart des cas rapportés sont sporadiques. Des cas familiaux sont rarement décrits dans la littérature avec un taux allant de 4,2 % à 8,4%. Ces cas familiaux ne présentent pas toujours une hypoplasie du muscle pectoral, l'anomalie principale du SP, mais plutôt des anomalies thoraciques osseuses et / ou atteinte des extrémités (6). En présence de cas sporadique le risque de récurrence est faible. Pour les cas familiaux, le risque de récurrence est plus élevé que celui de la population générale. Il est donc fondamental d'évaluer cliniquement les parents des enfants touchés à la recherche de forme légère, sous-diagnostiquée qui pourrait transformer un cas apparemment sporadique en un cas familial et augmenter ainsi le risque

de récurrence. Le conseil génétique est essentiel dans tous les cas de SP (10). La plupart des anomalies observées dans le SP sont du type simple avec un léger retentissement fonctionnel. En dehors d'un retentissement respiratoire important, les malformations thoraciques ne nécessitent pas une chirurgie reconstructrice à un âge précoce. La capacité vitale du poumon peut être faible de 48% selon la gravité de la maladie et peut augmenter jusqu'à 68 % après correction chirurgicale. Chandran et al ont rapporté le cas d'un nouveau-né diagnostiqué de SP avec une hernie pulmonaire importante qui a régressé spontanément progressivement stable sans aucune intervention après un recul de ans (11). En général, une intervention chirurgicale peut être nécessaire chez l'enfant devant une dépression unilatérale de la paroi thoracique avec possibilité progression avec l'âge, une protection insuffisante des poumons et du cœur par la cage thoracique, un mouvement paradoxal de la paroi thoracique. Chez la petite fille, il faut surveiller la croissance mammaire, Anderl a montré l'intérêt de réaliser une correction chirurgicale précoce chez l'enfant, dès que les déformations thoraciques sont visibles, ce qui permettrait de les limiter. En effet, celles-ci s'aggravent avec le temps en l'absence de traitement (12).

## CONCLUSION

Le SP est une malformation congénitale relativement rare. Il doit être évoqué dès la période néonatale devant un tableau clinique associant à des degrés divers, malformations thoraciques et malformations du membre supérieur homolatéral. Son étiopathogénie n'est pas encore complètement élucidée. Des facteurs génétiques seraient incriminés dans l'interruption de l'artère subclavière Partielle ou complète, l'absence du muscle pectoral majeur est obligatoire pour faire le diagnostic. Depuis qu'il a été diagnostiqué il y a près de deux siècles, d'autres associations ont été décrites, enrichissant le spectre clinique de cette pathologie. Le diagnostic est essentiellement clinique. L'imagerie peut être indiquée pour affiner la prise en charge thérapeutique. La chirurgie est rarement indiquée au jeune âge, sauf en cas d'atteinte pulmonaire grave secondaire à une malformation thoracique sévère. Nous recommandons d'établir un registre de données de SP avec collecte systématique de données phénotypiques sur les patients touchés. Le registre servira à améliorer les connaissances, la recherche et la collaboration clinique, améliorant ainsi la qualité de vie des patients atteints.

## REFERENCES

[1] Lantsch T, Lampe D, Kantelhardt EJ. Correction of Poland's Syndrome: Case Report and Review of the Current Literature. *Breast Care*. mai 2013;8(2):139-42.

[2] Clarkson P. Poland's syndactyly. *Guys Hosp Rep*. 1962;111:335-46.

[3] Městák J, Zadorozná M, Cakrtová M. Breast reconstruction in women with Poland's syndrome. *Acta Chir Plast*. 1991;33(3):137-44.

[4] Baldelli I, Baccarani A, Barone C, Bedeschi F, Bianca S, Calabrese O, et al. Consensus based recommendations for diagnosis and medical management of Poland syndrome (sequence). *Orphanet J Rare Dis*. 5 août 2020;15(1)

[5] Hashim EAA, Quek BH, Chandran S. A narrative review of Poland's syndrome: theories of its genesis, evolution and its diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. avr 2021;10(4):1008-19.

[6] Baban A, Torre M, Bianca S, Buluggiu A, Rossello MI, Calevo MG, et al. Poland syndrome with bilateral features: Case description with review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(7):1597-602.

[7] Baldelli I, Gallo F, Crimi M, Fregatti P, Mellini L, Santi P, et al. Experiences of patients with Poland syndrome of diagnosis and care in Italy: a pilot survey. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 21 nov 2019 [cité 21 avr 2021];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873522/>

[8] Ribeiro RC, Saltz R, Mangles MGM, Koch H. Clinical and radiographic poland syndrome classification: a proposal. *Aesthet Surg J*. déc 2009;29(6):494-504.

[9] Paladini D, D'Armiento MR, Martinelli P. Prenatal ultrasound diagnosis of poland syndrome. *Obstet Gynecol*. nov 2004;104(5 Pt 2):1156-9.

[10] Vaccari CM, Tassano E, Torre M, Gimelli S, Divizia MT, Romanini MV, et al. Assessment of copy number variations in 120 patients with Poland syndrome. *BMC Med Genet*. 25 nov 2016;17(1):89.

[11] Chandran S, Revanna KG, Ari D, Rana AA. Lung herniation: an uncommon presentation of Poland's syndrome in a neonate at birth. *BMJ Case Rep*. 6 août 2013;2013:bcr2013200106.

[12] Anderl H, Kerschbaumer S. Early correction of the thoracic deformity of Poland's syndrome in children with the latissimus dorsi muscle flap: long term follow-up of two cases. *Br J Plast Surg*. avr 1986;39(2):167-72.

# Thrombose veineuse cérébrale et rectocolite hémorragique

## Cerebral venous thrombosis and ulcerative colitis

Trabelsi. I <sup>(1)</sup>, Ayedi. A <sup>(1)</sup>, Ben Romdhane. M <sup>(1)</sup>, Brini. I <sup>(1)</sup>, Khalsi. F <sup>(1)</sup>,  
Boussetta. K <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Hôpital d'enfants « Béchir Hamza », Service de pédiatrie « B », Tunis, Tunisie.

### RÉSUMÉ

La thrombose veineuse cérébrale est une complication très rare mais gravissime de la rectocolite hémorragique. Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 7 ans et 7 mois, suivi pour rectocolite hémorragique évoluant depuis 2 ans et hospitalisé pour une poussée sévère de sa maladie. L'évolution a été marquée par la survenue d'un état de mal convulsif au troisième jour d'hospitalisation secondaire à une thrombose veineuse cérébrale du sinus sagittal supérieur et des veines corticales frontales. L'évolution était favorable sous traitement anticoagulant, avec reperméabilisation complète après trois mois de traitement. Aucune thrombophilie constitutionnelle n'a été retrouvée. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales présentent un risque accru de thrombose dû à de multiples facteurs de risque acquis et constitutionnels qu'il faudra rechercher systématiquement chez les patients atteints.

**Mots clés :** Thrombose veineuse cérébrale, Rectocolite hémorragique, enfant, thrombophilie

### ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis is a very rare but serious complication of ulcerative colitis. We report the case of a child aged 7 years and 7 months, with a two years history of ulcerative colitis. He was hospitalized for a severe attack of his disease. The evolution was marked by the occurrence of convulsive status epilepticus on the third day of hospitalization due to cerebral venous thrombosis of the upper sagittal sinus and frontal cortical veins. He was treated by anticoagulant, with complete repermeabilisation after three months of treatment. No inherited thrombophilia was found. Chronic inflammatory bowel disease presents an increased risk of thrombosis due to multiple acquired and inherited risk factors that will need to be systematically investigated in patients with the disease.

**Keywords :** Cerebral venous thrombosis, ulcerative colitis, child, thrombophilia

### INTRODUCTION

Les thromboses veineuses et artérielles ont été reconnues depuis plus de 60 ans comme étant des complications distinctes, rares et sévères de la rectocolite hémorragique (RCH) [1,2]. La localisation cérébrale est rare et potentiellement mortelle. Elle augmente fortement le taux de morbidité et de la mortalité chez les malades atteints de RCH avec seulement quelques cas rapportés dans la littérature [3,4]. Elles surviennent le plus souvent pendant la phase active de la maladie et son évolution est défavorable avec plus de 80% de cas de séquelles permanentes [5]. L'étiopathogénie de cette complication au cours de la RCH n'est pas encore bien élucidée. Nous rapportons le cas d'un jeune enfant ayant présenté une thrombose veineuse cérébrale survenue au décours d'une poussée sévère de RCH sans thrombophilie associée.

### OBSERVATION

Un enfant de 7 ans et 7 mois, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers, avait présenté une première poussée de RCH sous la forme d'une pan-colite diffuse traitée par 50 mg/kg/j de 5-amino-salicylé. Le diagnostic a été évoqué devant des selles glairo-sanglantes et surtout devant des rectorragies sans douleurs abdominales ni syndrome rectal. L'évolution sous traitement a été marquée par la régression de la diarrhée, amaigrissement de 12 kg en 2 ans et aggravation de la microcytose malgré un traitement martial continu. Devant l'aggravation de son état clinique, il a été hospitalisé. La poussée concomitante était sévère selon les critères de Truelove et Witts. L'examen somatique a montré une pâleur et une tachycardie. La numération de la formule sanguine faite en urgence

Auteur correspondant :

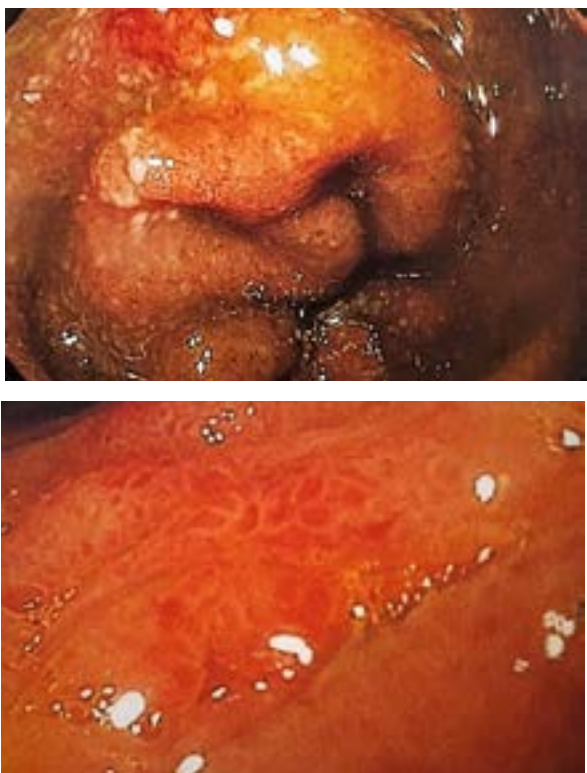
**INES TRABELSI**

**Tel.:** 0021658999644

**Email:** drinestrabelsi@gmail.com

devant une suspicion d'anémie mal tolérée a montré une anémie hypochrome microcytaire à 6,2 g/l avec une thrombocytose. Le patient a été immédiatement transfusé par du sang compatible.

Les autres examens biologiques ont montré une protéine-C-réactive (CRP) à 10 mg/l, une VS à 8 mm, une ferritinémie basse à 17g/l, une hypocalcémie à 1,8 g/l, des troubles ioniques à type d'hyponatrémie à 120 meq/l et hypokaliémie à 2.2 meq/l et une hypoalbuminémie à 22 g/l. L'échographie abdominale a montré un épaissement pariétal circonférentiel régulier pan colique sans atteinte des anses iléales. La coloscopie a montré une pan-colite sévère avec atteinte inflammatoire des 10 premiers cm de l'iléon (Figure 1).



**Figure 1 :** Données de la fibroscopie digestive basse : Muqueuse très inflammatoire, oedématiée avec des petites ulcérations au niveau du colon (a) et au niveau des 10 premiers centimètres de l'iléon (b)

La biopsie a conclu à une iléo-colite ulcérée avec signes minimes de chronicité. La poussée était traitée par corticoïdes et Azathiopirine. L'évolution a été marquée par la survenue d'une aphasie avec un état de mal convulsif au troisième jour de la poussée. L'examen physique après la résolution de la crise convulsive a trouvé une enfant apyrétique avec absence de syndrome méningé et absence d'un déficit sentivo-moteur. Le bilan refait n'a pas montré de syndrome inflammatoire. Le TCA n'était pas allongé et le temps de thrombine était normal. La tomодensitométrie (TDM) cérébrale a montré une thrombose veineuse cérébrale du sinus sagittal supérieur et des veines corticales frontales avec des signes d'infarctus veineux oedémato-hémorragique (Figure 2).



**Figure 2 :** Données du scanner cérébral : Hyperdensité spontanée en mottes en rapport avec des lésions d'infarctus oedémato-hémorragiques

Le patient a été traité par héparine à bas poids moléculaire (HBPM) 100 UI/Kg/12h par voie sous-cutanée relayée au bout de 10 jours par l'antivitamine K (Sintrom). Il a été mis sous Dépakine 30mg/kg/j. L'évolution a été marquée par l'absence de récurrence des convulsions. La recherche d'une résistance à la protéine-C-activée (RPCA) par mutation Q506 du gène du facteur V Leiden et la recherche d'une mutation G20210A du gène du facteur II étaient négatives. Le bilan biologique n'a pas montré de déficit en antithrombine, en protéine C et en protéine S. Les anticorps antinucléaires étaient négatifs. L'homocystéinémie était mesurée à 12  $\mu$ moles/l (normale : 5-15). La décroissance de la corticothérapie était poursuivie jusqu'à l'arrêt sans phénomène de corticodépendance. Le traitement par Azathioprine à la dose de 2 mg/kg/j a été maintenu. On n'a pas noté de récurrence de la symptomatologie digestive à court terme. Trois mois après la TVC, une IRM de contrôle a montré une reperméabilisation complète du sinus latéral gauche ; les anticoagulants étaient arrêtés en raison du contrôle complet de la poussée de la maladie inflammatoire.

## DISCUSSION

Il existe une augmentation du risque d'accidents thromboemboliques chez les patients porteurs de MICI, avec une incidence annuelle variant de 0,5 % à 6,7 % selon les études [2]. Dans une étude menée sur une période de 24 ans, Edwards et Truelove ont étudié les complications de la rectocolite hémorragique chez 624 malades. Aucun cas de thrombose veineuse cérébrale n'a été rapporté dans leur série.

La première description de TVC chez un patient souffrant d'une RCH remonte à 1962 [6]. Les thromboses veineuses cérébrales sont très rares chez les patients atteints de rectocolite hémorragique [7]. Généralement, elles compliquent les poussées sévères de la maladie mais elles peuvent survenir en dehors de la poussée [8].

Pour notre patient, la TVC est survenue au décours immédiat d'une poussée de la maladie marquée par une atteinte étendue du côlon, chez un patient sans autres facteurs de risque héréditaires ou acquis de thrombose, suggérant le rôle thrombogène spécifique de la poussée de la maladie.

Le sinus dural a été décrit comme le siège de thrombose le plus fréquent. Dans une revue de 33 malades, l'âge médian de la survenue de la thrombose est de 28 ans, avec un sex-ratio de 1,6. Les symptômes ont été dominés par les céphalées et ceci est cohérent avec une étude prospective menée sur 59 malades qui a trouvé que les céphalées étaient la principale plainte chez ces malades. D'autres présentations étaient moins fréquentes telles que les crises convulsives focales avec ou sans généralisation secondaire (47%), parésie unilatérale ou bilatérale (43%) et œdème papillaire (41%) [9]. Notre malade a présenté des crises convulsives focales avec généralisation secondaire sans déficit moteur post critique.

L'angiographie cérébrale était considérée comme l'examen de choix pour faire le diagnostic. A défaut, la TDM et l'IRM cérébrale sont indiqués [3].

L'étiologie des thromboses veineuses cérébrales en cours de rectocolite hémorragique reste encore mal élucidée. En outre, plusieurs auteurs impliquent l'hypercoagulabilité dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques intestinales, tandis que d'autres associent des états héréditaires prothrombotiques qui s'associent à ces maladies. Au cours de l'état actif de la colite ulcéreuse, l'association des facteurs de coagulation et des anomalies plaquettaires est bien documentée. Une thrombocytose et une élévation du taux de fibrinogène, du facteur V, du facteur VIII et une diminution de l'antithrombine III ont également été décrites au stade actif de la colite ulcéreuse. Une agrégation plaquettaire déficiente, une production accrue de thromboplastine et la présence de dépôts de fibrine ont été impliquées. Il n'y a aucune preuve substantielle pouvant impliquer des anomalies hématologiques et de la coagulation dans la thrombogénèse [3]. Dans une revue de 16 cas de malades ayant présenté une TVC associée à une rectocolite hémorragique, seulement 4 malades avaient un profil de coagulation pathologique, c'est-à-dire un déficit en antithrombine III, une thrombocytose légère et un facteur VIII élevé avec une légère diminution du PTT [3] et seulement un seul patient avait des taux élevés de facteur V, VIII et XI et de protéine C [3].

Au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales, les auteurs suggèrent la présence des multiples facteurs spécifiques thrombogènes, qui

sont plus prononcés pendant la phase active de la maladie. Ces facteurs sont: l'altération de l'hémostasie primaire, une activation de la coagulation et une hyperfibrinolyse, des anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'endothélium vasculaire. D'autres facteurs moins souvent rapportés : réaction à divers médiateurs de l'inflammation (cytokines et/ou endotoxines), l'interaction des endotoxines avec l'interleukine 1 et le tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) qui pourrait activer la cascade de coagulation, d'où l'intérêt de l'utilisation des anti-TNF- $\alpha$  (infiximab) dans le traitement de ces pathologies puisqu'ils entraînent une diminution de l'activité des marqueurs de coagulation tout en induisant une rémission clinique de la maladie [4].

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont étudiés la relation entre les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et l'hyperhomocystéinémie, le facteur V Leiden, la protéine C activée, les mutations de la prothrombine, les anticorps anti-cardiolipine, le déficit en antithrombine III et le déficit en protéine S. Malgré les nombreuses études concernant le sujet, l'incidence et le mécanisme des états prothrombotiques dans les MICI restent mal compris et controversés. Les lignes directrices actuelles suggèrent la recherche de MICI chez tout patient thromboembolique âgé de moins de 50 ans, ayant des antécédents familiaux thromboemboliques chez un ou plusieurs parents au premier degré, présentant des sites inhabituels de thrombose spontanée ou ayant eu une thrombose veineuse massive [10]. Nous suggérons de dépister les états prothrombotiques chez les patients atteints de MICI qui présentent une TVC car la détection d'une anomalie permet non seulement un traitement précoce mais aussi un dépistage des autres membres de la famille.

Parmi les thrombophilies congénitales, la RPCA et la mutation du gène de la prothrombine, sont estimées respectivement entre 15 à 20 % et entre 6 à 20 % [11]. Dans le cas de la maladie thromboembolique en général, les thrombophilies sont retrouvées chez 33 à 50 % des patients [12]. Dans la littérature, on n'a pas remarqué une différence de prévalence concernant les thrombophilies les plus fréquentes (RPCA, mutation G20210A du gène de la prothrombine) entre les patients porteurs d'une MICI et la population générale [12]. Mais dans seulement deux études, les auteurs ont montré une prévalence plus importante de RPCA au cours de la RCH [13] et au cours de la maladie de Crohn [14], mais ces conclusions sont limitées par le faible effectif et les caractéristiques des populations étudiées. Pour l'hyperhomocystéinémie, il n'existe pas non plus de différence significative de prévalence entre les patients porteurs de MICI avec thrombose et les patients porteurs d'une thrombose sans MICI [15].

Miehsler et al, a montré que les deux tiers des événements thrombotiques survenaient pendant la phase active de la maladie, tel que l'avaient montré deux études antérieures [16]. En effet, plusieurs fac-

teurs constituent des facteurs déterminants dans la survenue de thrombose telle que l'activité de la MICI, l'étendue des lésions, et l'existence de complications comme : la sténose, les fistules ou les abcès). D'autres éléments constituent des facteurs acquis classiques de thrombose (tabagisme, obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, chirurgie récente, grossesse et postpartum, contraception orale, immobilisation prolongée, etc.). Ainsi, la présence d'une thrombophilie au cours d'une MICI augmente le risque thrombotique, justifiant sa recherche systématique, en particulier dans cette population classiquement faite de jeunes patients [12]. Dans notre cas, le bilan de thrombophilie de notre malade était revenu normal. Il n'existe pas, jusqu'à ce jour, des guidelines précis pour la prise en charge thérapeutique [3], mais l'utilisation d'anticoagulant est le traitement standard des patients atteints de TVC. L'anti coagulation empêche la croissance du thrombus et facilite la reperméabilisation [17]. Plusieurs études ont révélé que le traitement anticoagulant était associé à un risque de décès plus faible chez les patients atteints de TVC [18]. D'ailleurs, les recommandations actuelles suggèrent que les patients atteints de TVC doivent être traités par l'héparine de bas poids moléculaire et ceci même en présence d'hémorragie intracrânienne [19]. Bien que les complications hémorragiques sont à prendre en considération à savoir l'infarctus hémorragique, les hémorragies cérébrales et les saignements intestinaux, mais leur présence ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique par le traitement anticoagulant. Plusieurs autres moyens thérapeutiques ont été proposés telle que la thrombectomie chirurgicale et la thérapie thrombolytique périphérique par perfusion locale d'urokinase ou de streptokinase par voie trans-jugulaire ou intracrânienne directe [3,20]. Notre malade a été traité initialement par HBPM puis relais par un anti vitamine k au dixième jour du traitement selon les recommandations [21]. Une prise en charge multidisciplinaire qui associe le pédiatre, le gastrologue, le neurologue et l'hématologue sera indispensable pour une prise en charge optimale.

Selon certains protocoles, l'anticoagulation prophylactique a été recommandée chez les malades hospitalisées pour une poussée sévère de rectocolite hémorragique [22].

Dans le cadre d'une rectocolite hémorragique certains médecins pensent que les corticoïdes augmentent le risque thrombogène [6]. Néanmoins, dans un essai thérapeutique contrôlé qui compare un groupe traité par des comprimés placebo et un autre traité par corticothérapie, on a trouvé des complications thromboemboliques chez respectivement 1/101 versus 2/190. La différence de prévalence de ces complications dans les deux groupes n'était pas significative [23].

## CONCLUSION

La survenue des accidents thromboemboliques chez les patients atteints de rectocolite hémorragique n'est pas rare. En effet, de nombreux facteurs caractéristiques de cette maladie favorisent la thrombose telle que l'anémie, l'alitement, le repos prolongé et les interventions chirurgicales fréquentes. Cependant, en cas de TVC, les mécanismes thrombotiques semblent spécifiquement plus liés à la sévérité de la poussée qu'au terrain de thrombophilie.

## REFERENCES

- [1] Koenigs K, Mc Phedran P, Spiro H : Thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterology* 1987;9 : 627-630.
- [2] Musio F SA, Jenkins T, Gregorie EM : Case Report : Cerebral venous thrombosis as a manifestation of acute ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1993; 305 : 21-35.
- [3] Bhatia M, Behari M, Ahuja GK : Recurrent thromboembolic episodes in ulcerative colitis : a rare association. *Neurol India* 1991; 121-122.
- [4] Srivastava AK, Khanna N, Sardana V, Gaekwad S, Prasad K, Behari M Cerebral venous thrombosis in ulcerative colitis. *Neurol india* 2002; 215-217.
- [5] Bergstrom L, Owens O. Posterior choanal atresia: a syndromal disorder. *Laryngoscope*. 1984 ; 94 :1273-6.
- [6] EDWARDS F. C., and TRUVELOVE, S. C. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 5:1, 1964
- [7] Harrison, M. J. G., & Truelove, S. C. (1967). Cerebral venous thrombosis as a complication of ulcerative colitis. *The American Journal of Digestive Diseases*, 12(10), 1025-1028.
- [8] Milandre L, Monges D, Dor V, Juhan-Vague I, Khalil R. Phlébite cérébrale et maladie de Crohn. *Rev Neurol* 1992;148:139-44.
- [9] De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg*. 2001;70:105-108.
- [10] Kupfer, Sonia S, and David T Rubin. "Inflammatory Bowel Disease and Cerebral Venous Sinus Thrombosis." *Gastroenterology & hepatology* vol. 2,12 (2006): 914-917.
- [11] Schlück E, Rodier G, Derouiche F, Bronner P, Boulay C, Courtois S, et al. Thrombophilies et thromboses veineuses cérébrales. *Rev Neurol* 2002;158:543-52.
- [12] Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.

- [13] Haslam N, Standen GR, Probert CS. An investigation of the association of the factor V Leiden mutation and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1289–91.
- [14] Over HH, Ulgen S, Tuglular T, Tezel A, Avsar E, Geyik G, et al. Thrombophilia and inflammatory bowel disease: does factor V mutation have a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:827–9.
- [15] Oldenburg B, Fijnheer R, van der Griend R, vanBerge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol* 2000;95: 2825–30.
- [16] Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
- [17] Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20:335–351.
- [18] De Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484–488.
- [19] Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010;17:1229–1235.
- [20] Pineo GF, Hull RD : Low molecular weight heparin : prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* 1997; 48 : 79–91.
- [21] Katsanos AH, Katsanos KH, Kosmidou M, Giannopoulos S, Kyritsis AP, Tsianos EV. Cerebral sinus venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. *QJM* 2013;106:401–413.
- [22] Cho YH, Chae MK, Cha JM, et al. Cerebral venous thrombosis in a patient with Crohn's disease. *In-test Res* 2016;14:96–101.
- [23] Morrill L, R. M, Thrombophlebitis. Grune, New York, 1963.



# Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children

Sfaihi L. , Kolsi R. , Kamoun T.

Service de pédiatrie CHU Hédi Chaker Sfax

Parmi les enfants atteints d'une infection urinaire (IU), seuls ceux qui souffrent de pyélonéphrite (et non de cystite) risquent de développer des cicatrices parenchymateuses. Celles-ci sont susceptibles d'induire une protéinurie, une HTA et une réduction néphronique, notamment en cas de PNA répétées et/ou traitées tardivement ou par une antibiothérapie initialement inadaptée.

Si des biomarqueurs non invasifs pouvaient différencier avec précision les enfants atteints de cystite des enfants atteints de pyélonéphrite, le traitement et le suivi pourraient être potentiellement individualisés. Il s'agit d'une revue systématique publiée par Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MMG et Shaikh N. et publiée dans Cochrane Database of Systematic Reviews en septembre 2020, Issue 9 : 1465-1858. Les objectifs de cette revue étaient de 1) déterminer si la procalcitonine (PCT), la protéine C-réactive (CRP), la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) peuvent remplacer la scintigraphie au DMSA en phase aiguë dans l'évaluation diagnostique des enfants atteints d'IU; 2) évaluer l'influence des caractéristiques des patients et des études, sur la précision diagnostique de ces tests, et 3) comparer les performances des trois tests entre eux.

## Stratégie de recherche documentaire :

Les auteurs ont effectué des recherches dans MEDLINE, EMBASE, DARE, Web of Science et BIOSIS Previews jusqu'au 17 décembre 2019 pour cette revue. Les listes de référence de tous les articles inclus et les revues systématiques pertinentes ont été recherchées pour identifier les études supplémentaires non trouvées par la recherche électronique.

## Critères de sélection :

Les auteurs ont inclus que les études publiées qui évaluaient les résultats d'un test d'index (PCT, CRP, VS) par rapport aux résultats d'une scintigraphie à l'acide<sup>99m</sup>Tc-acide dimercaptosuccinique (DMSA) en phase aiguë (réalisée dans les 30 jours suivant l'infection urinaire) chez des enfants âgés de 0 à 18 ans présentant un épisode d'IU confirmé par culture. Les valeurs seuils suivantes ont été utilisées

pour l'analyse primaire: 0,5 ng/mL pour la procalcitonine, 20 mg/L pour la CRP et 30 mm/heure pour la VS. Recueil et analyse des données

Deux auteurs ont appliqué indépendamment les critères de sélection à toutes les citations et aux données extraites de manière indépendante. Ils ont utilisé le modèle bivarié pour estimer les effets aléatoires globaux, la sensibilité globale et la spécificité globale.

## Résultats principaux :

Au total, 36 études ont répondu aux critères d'inclusion. Vingt-cinq études ont fourni des données pour l'analyse primaire : 12 études (1000 enfants) comportaient des données sur la PCT, 16 études (1895 enfants) comportaient des données sur la CRP, et huit études (1910 enfants) comportaient des données sur la VS (certaines études comportaient des données sur plus d'un test). Les estimations récapitulatives de la sensibilité (IC à 95%) pour les tests PCT, CRP et VS aux seuils susmentionnés étaient respectivement de 0,81 (0,67 à 0,90), 0,93 (0,86 à 0,96) et 0,83 (0,71 à 0,91). Les valeurs récapitulatives de spécificité pour les tests PCT, CRP et VS à ces seuils étaient respectivement de 0,76 (0,66 à 0,84), 0,37 (0,24 à 0,53) et 0,57 (0,41 à 0,72).

## Conclusions des auteurs :

La VS ne semble pas être suffisamment précise pour permettre de différencier les enfants atteints de cystite des enfants atteints de pyélonéphrite. Une faible valeur de CRP (< 20 mg/L) semble être utile pour exclure la pyélonéphrite (en réduisant la probabilité de pyélonéphrite à moins de 20 %), mais l'hétérogénéité inexplicée des données empêche de faire des recommandations pour le moment. La procalcitonine semble mieux adaptée pour le diagnostic de pyélonéphrite, mais le nombre limité d'études et la forte hétérogénéité entre les études n'ont pas permis aux auteurs d'avoir des conclusions définitives. Ainsi, à l'heure actuelle, il n'y a pas de données probantes convaincantes permettant de recommander l'utilisation systématique de l'un de ces tests dans la pratique clinique.

## Sueurs et larmes sanglantes chez une fille : Quel est votre diagnostic ?

**Ben RabeH. R** <sup>(1,2)</sup>, **Kaddour. F** <sup>(1,2)</sup>, **Sassi. W** <sup>(1,3)</sup>, **Hafsi. W** <sup>(1,3)</sup>, **Missaoui. N** <sup>(1,2)</sup>,  
**Atitallah. S** <sup>(1,2)</sup>, **Yahyaoui. S** <sup>(1,2)</sup>, **Mazigh. S** <sup>(1,2)</sup>, **Boukthir. A** <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

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

<sup>(3)</sup> 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 Rania Ben RabeH Trabelsi**

**Mail :** raniabenrabeH@gmail.com



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

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

<sup>(1)</sup> Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

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

<sup>(3)</sup> 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/mm<sup>3</sup> ; 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.

Auteur correspondant :

**Dr Rania Ben Rabeh Trabelsi**

**Mail :** raniabenrabeh@gmail.com

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 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 pseudo-chromidrose 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 Lorazépam [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 éfrayant, 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, Duretz 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 hematidrosis 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. Hematidrosis: 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 Hematidrosis 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 : [cnejja.pers@gmail.com](mailto:cnejja.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 2<sup>nd</sup>e). 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 chiffres 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



