



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 24 | Revue Trimestrielle | Octobre / Décembre 2021

- **Mise au point**
Photoprotection externe de l'enfant
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**
- **Cas du jour :**
Bicytopénie fébrile chez l'enfant :
Quel diagnostic ?



Revue Maghrébine de
Pédiatrie
المجلة المغاربية لطب الأطفال

Directeur de la rédaction

Dr. Mohamed Douagi

Rédacteurs en chef

Dr Sonia Mazigh Mrad, Dr Jihene Bouguila

Comité de rédaction

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

Secrétariat de la rédaction

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

Site de la STP

www.stpediatrie.com

Périodicité de la revue

Trimestrielle

Conception et réalisation

OREA

Impression

SIMPACT

Mise au point

- Photoprotection externe de l'enfant7
Boussetta. A, Denguezli. Z, Kourda. M, Gargah. T

Articles originaux

- Epidemiology and clinical spectrum of COVID19 13
infection in a Tunisian pediatric population
Maaloul. I, Jedidi. J, Aloulou. H, Gargouri. S, Elleuch. A,, Mahfoudh. A, Karray. H, Damak. J, Ben Ameer. S, Kamoun. TH
- Cardiopathies congénitales :Prévalence et circonstances de diagnostic 18
chez le nouveau-né
Ben Ali. M, Ayadi. L, Houcème. A, Hannachi. W, Ben Hamida. E
- Apports alimentaires, statut nutritionnel et profil lipidique d'une 23
cohorte d'enfants et d'adolescents Tunisiens diabétiques type 1 :
facteurs de risque de la dyslipidémie
Ben Rabeh. R, Toulgui. N, Mazigh. S, Missaoui. N, Atitallah. S, Yahyaoui. S, Boukthir. S
- Coarctation de l'aorte à révélation néonatale en réanimation pédiatrique 34
Borgi. A, Merhben. I, Louati. A, Ghedira. F, Menif. K

Faits cliniques

- Le syndrome de Chediak-Higashi : à propos d'un nouveau cas tunisien 39
Belhaj. R, Chabchoub. I, Charfi. H, Chaari. M, Ayadi. L, Ben Ameer. S, Kallel. Ch, Boudaoura.T, Kammoun. Th
- Transient pseudohypoaldosteronism type 1 in a preterm neonate:45
A case report and literature review
Muzakkir Seethamah. M, Belhaj. R, Chabchoub. I, Ben Ameer. S, Kammoun. Th
- Tuberculose pulmonaire pseudo-tumorale chez l'enfant : 48
à propos d'une observation
Ben Ameer. S, Hamoudi. M, Belhaj. R, Elleuch. B, Maaloul. I, Kammoun. Th
- Congenital chloride diarrhea : a case report 54
Ismail. A, Houcème. A, Ayadi. I, Ben Ali. M, Ben Hamida. E
- Une embolie pulmonaire massive bilatérale compliquant 56
une envenimation par un vipère chez un enfant
Tilouche. S, Ghorbel. S, Kahloul. N, Alilech. S, Soyah. N, Tej, Kebaili. R, Chouchene. N, Boutrif. M, Bouguila. J, Boughamoura. L
- Atypical Respiratory Distress Syndrome in a Children Affected with COVID-19 60
Tilouche. S, Ghorbel. S, Sfar. E, Kahloul. N, Soyah. N, Hannachi. N, Bouguila. J, Boughamoura. L

Lu pour vous

- Utility of Cerebrospinal Fluid and Serum Procalcitonin for the 66
Diagnosis of Neonatal Meningitis
Atitallah S, Krifi F, Mazigh S, Boukthir S

Cas du jour

- Bicytopénie fébrile chez l'enfant : 67
Quel diagnostic ?
Trabelsi.I, Kbaier.S, Borgi.A, Ben Romdhane.M, Toumi.NH, Belhadj.I, Boussetta.K



Photoprotection externe de l'enfant External photoprotection in the child

Boussetta. A ⁽¹⁾, **Denguezli. Z** ⁽²⁾, **Kourda. M** ⁽³⁾, **Gargah. T** ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

⁽²⁾ Consultations de dermatologie, Hôpital Razi, Tunis

⁽³⁾ Consultations de dermatologie, Hôpital Razi, Tunis

RÉSUMÉ

Bien que le soleil soit très bénéfique et essentiel à la vie, une exposition prolongée peut entraîner des effets néfastes sur la peau en particuliers des cancers cutanés. Il est bien connu qu'une exposition prolongée au soleil pendant l'enfance peut favoriser le développement de mélanomes cutanés à l'âge adulte. La photoprotection externe est la pierre angulaire de la prévention des effets nocifs du soleil. Bien que l'application d'un écran solaire soit la modalité la plus courante de protection solaire, de nombreuses personnes ne l'utilisent pas correctement. L'utilisation régulière d'un écran solaire pendant l'enfance peut réduire considérablement l'incidence des cancers cutanés.

Le but de cet article était d'étudier les différentes modalités de la photoprotection externe chez l'enfant.

Mots clés : Enfants, écrans solaires, Photoprotection, Rayons ultra-violets

INTRODUCTION

Le soleil, grâce à ses rayons possède plusieurs effets bénéfiques : il a une action calorifique, antirachitique et de bronzage. Il entraîne également une amélioration de certaines dermatoses comme le psoriasis ou la dermatite séborrhéique, ses actions sur l'humeur ont fait de lui un excellent antidépresseur [1-4].

Néanmoins, une exposition prolongée et démesurée au soleil peut entraîner plusieurs effets néfastes comme une sénescence cutanée précoce ou élastose solaire, une induction de cancers cutanés dont les mélanomes, les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires [5-9].

Il a pu être estimé que la moitié de la dose UV cumulée au cours de la vie est reçue avant l'âge de 20 ans car l'enfant passe beaucoup de temps exposé au soleil en jouant [10]. Le capital solaire qui est selon la définition du Centre National de la Recherche Scientifique(CNRS) l'ensemble des moyens de défense de la peau contre les effets néfastes du soleil est épuisé précocement. C'est pour cette raison que la photoprotection est primordiale aussi bien chez l'enfant présentant une photodermatose que chez l'enfant sain.

Cette photoprotection correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés UV induits. En dehors de la photoprotection naturelle, nous disposons de la photoprotection interne (antiradicalaire, médicamenteuse ou celle offerte par la photothérapie) et de la photoprotection externe (vestimentaire et celle offerte par les écrans solaires). Les indications de la photoprotection sont fonction de l'état de santé de l'enfant, sain ou pathologique (enfant porteur d'une photodermatose) [11].

Le but de cette mise au point était d'étudier les principales méthodes de la photoprotection externe de l'enfant.

Le rayonnement solaire :

Le rayonnement solaire est un rayonnement électromagnétique composé de petites unités d'énergie, les photons, dont l'absorption cutanée provoque une cascade de réactions photochimiques qui se traduiront par des phénomènes biologiques et parfois des symptômes cliniques. Le spectre du rayonnement solaire est composé : (Figure 1)

Auteur correspondant :

Abir Boussetta : Service de pédiatrie, hôpital Charles Nicolle, Tunis

Tel : 22685409 - **Mail**: abir.boussetta@gmail.com

Mohamed Denguezli : Service de dermatologie, Hôpital Farhat Hachad, Sousse

Mouna Kourda : Consultations de dermatologie, Hôpital Razi Tunis

Tahar Gargah : Service de pédiatrie, hôpital Charles Nicolle, Tunis

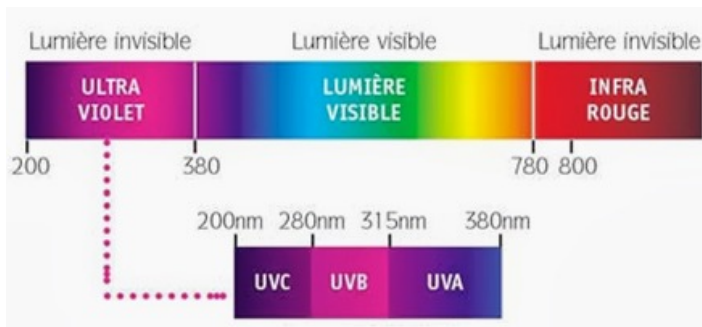


Figure 1 : Spectre du rayonnement solaire

- D'un rayonnement infrarouge, dont l'effet est principalement calorique ;
- Une lumière visible ;
- De rayons ultraviolets, UVA et UVB, qui sont énergétiquement les plus actifs et responsables de la plupart des effets cutanés du soleil. Les UVC sont arrêtés par la couche d'ozone atmosphérique et donc n'ont aucun effet cutané. Plus récemment la lumière visible et plus précisément la lumière bleue et les infrarouges sont incriminés dans la survenue de l'hyperpigmentation et aussi du vieillissement précoce et des cancers cutanés.

Les UVB dont la longueur d'onde est de 290 à 320 nm sont arrêtés par les vitres, contrairement aux UVA (cette caractéristique permet de présumer du spectre déclenchant d'une photodermatose). Les UVB sont d'intensité maximale entre 11 heures et 14 heures, lorsque l'ensoleillement est maximal, et ce sont eux qui induisent l'érythème actinique retardé (le bronzage) par stimulation de la mélanogenèse. Ils ont aussi un effet antirachitique (synthèse cutanée de vitamine D) et un effet immunosuppresseur à différents niveaux (tolérance des cancers cutanés, amélioration de maladies telles que le psoriasis, les lymphomes cutanés...).

Les UVA sont 100 fois plus nocifs que les UVB car ils sont présents du lever au coucher du soleil. Ils induisent une pigmentation immédiate de la peau après l'exposition solaire (par le biais de la photooxydation de la mélanine) et, à long terme, ils participent autant que les UVB au vieillissement et à la carcinogenèse cutanée. La qualité du rayonnement solaire varie selon l'heure de la journée, la saison, l'altitude, l'humidité et la pollution. Ainsi, la quantité d'UVB est 20 % supérieure à 150 m d'altitude par rapport au niveau de la mer.

L'ensoleillement reçu résulte du rayonnement solaire, des radiations diffusées du ciel et du rayonnement réfléchi par le sol. La réflexion n'est que de 3 % sur l'herbe, mais 5 % sur l'eau, 17 % sur le sable, et elle peut atteindre jusqu'à 82 % sur la neige. Ces données sont importantes pour le choix d'une photoprotection adaptée [12]. (Figure 2)

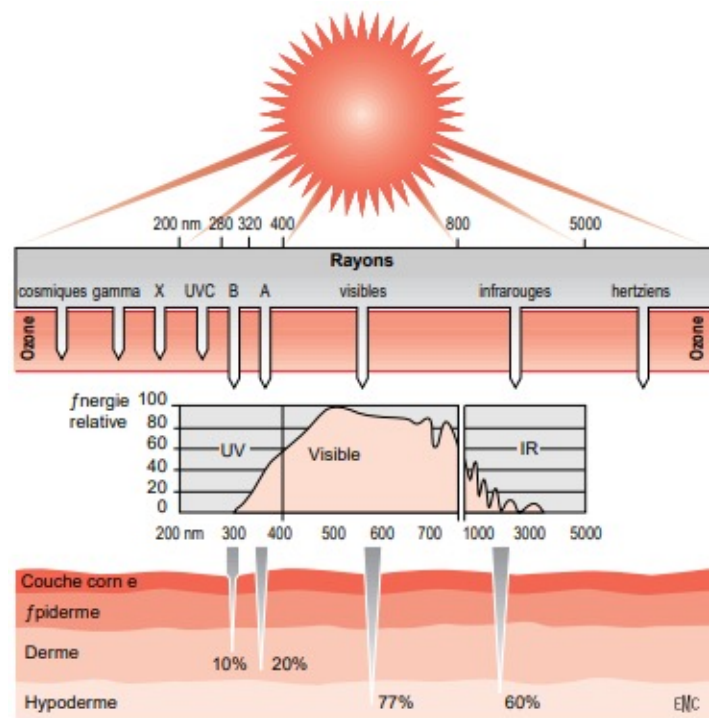


Figure 2 : Transmission de la lumière du soleil à la peau

La photoprotection

La photoprotection est capitale pour toute personne, surtout pour l'enfant, en effet la majeure partie de l'exposition solaire a lieu avant l'âge de 18 ans. L'exposition solaire pendant l'enfance favorise l'apparition des naevus chez l'enfant et des cancers cutanés à l'âge adulte. De multiples études ont établi que le nombre de naevus chez l'enfant augmente avec les expositions solaires [13-15].

La photoprotection regroupe les divers moyens capables de s'opposer aux dommages cutanés induits par les radiations solaires. La peau est équipée de moyens de photoprotection naturelle mais ceux-ci sont insuffisants en cas de surexposition ou de photosensibilité anormale. La photoprotection doit alors faire appel aux moyens vestimentaires ou aux écrans appelés actuellement produits de protection solaire (PPS).

Ces derniers contiennent des produits actifs, filtres solaires et écrans minéraux mélangés dans un excipient qui permet une application adaptée à la peau. Ces PPS doivent être appliqués selon certaines règles et avoir une photostabilité pendant toute la durée de l'exposition solaire [16-20].

-Les filtres solaires sont des molécules qui agissent de façon spécifique par absorption d'une partie du rayonnement UV (Tableau 1). Certains sont actifs sur les UVA, d'autres sur les UVB. Le filtre « Tinasorb » permet une absorption équivalente dans les UVA et les UVB [21-25]. (Tableau 1)

Tableau 1 : Classification des principaux agents anti-solaires

MOLECULE	ACTIVITE	CHIMIQUE (C) OU PHYSIQUE (P)
ACIDE AMINO BENZOIQUE	UVB	C
AVOBENZONE	UVA± UVB	C
CINOXATE	UVB± UVA	C
DIOXYBENZONE	UVB± UVA	C
ECAMSULE	UVA± UVB	C
HOMOSALATE	UVB	C
ANTHRANILATE DE METHYLE	UVB± UVA	C
OCTOCRYLENE	UVB± UVA	C
OCTYL METHOXYCINNAMATE	UVB± UVA	C
OCTYL SALICYLATE	UVB	C
OXYBENZONE	UVB± UVA	C
PADIMATE O	UVB	C
PHENYLBENZIMIDAZOLE	UVB	C
SULISOBENZONE	UVB± UVA	C
TITANIUM OXYDE	UVB± UVA	P
TROLAMINE SALICYLATE	UVB	C
OXYDE DE ZINC	UVB+UVA	P

- Les écrans minéraux sont des substances inertes de très grande taille et qui sont responsables d'un aspect blanc de la peau qui est très inesthétique. La réduction de leur taille se fait grâce à des nanoparticules. Les filtres agissent par réflexion des rayonnements solaires. Deux filtres minéraux sont utilisés : le dioxyde de titane (TiO₂) et l'oxyde de zinc (ZnO), ce dernier apporte une meilleure protection dans les UVA [26-28]. (Tableau 1)

Ainsi les PPS peuvent contenir plusieurs filtres minéraux (PPS minéral) ou plusieurs filtres organiques (PPS organiques) ou les deux types de filtres, ceci dans le but d'augmenter l'efficacité des PPS.

Pour les enfants, il est préconisé d'utiliser les PPS minéraux car ils sont moins allergisants que les PPS organiques.

Le facteur de protection solaire (FPS) pour les UVB est une notion très importante pour prescrire un produit antisolaires, il est défini comme le rapport entre la dose érythémateuse minimale (DEM) avec PPS et la DEM sans protection. On peut ainsi définir le FPS comme la durée minimale qu'il faut pour obtenir un coup de soleil avec le produit antisolaires et celle sans produit. Ainsi pour un FPS 50, il faudrait une exposition 50 fois plus importante pour avoir un coup de soleil que sans protection. Le FPS varie selon les produits de 2 à 100.

Cependant, ce FPS est calculé avec une dose de 2 mg/cm² ce qui fait que le FPS réel sera moindre que

le FPS théorique en cas de mauvaise information du mode d'application [29-33]. En effet, les enfants ou leur parent n'applique qu'une quantité beaucoup plus faible de l'ordre de 1 voire 0,5 mg/cm²

D'autres types de mesure sont à prendre en considération : il s'agit du facteur de protection UVA (FPA), la photostabilité et la résistance à l'eau et à la sueur [34-36]. Le FPS chez l'enfant normal doit être compris entre 15 et 40.

L'utilisation d'écrans solaires chez les enfants doit prendre en compte certaines particularités : les patients d'âge pédiatrique, en particulier les nourrissons, ont un rapport surface corporelle /volume significativement plus important que les adultes. Ces enfants ont également une couche épidermique plus mince et une couche cornée moins dense, ce qui engendre une absorption accrue des produits topiques. En raison de ces facteurs et selon les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA), les produits de protection solaire ne doivent pas être utilisés chez les nourrissons de moins de 6 mois. D'autres parts, et selon la Société canadienne de pédiatrie (CPS) et l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) les PPS peuvent être appliqués sur les petites zones que les vêtements ne peuvent pas couvrir, comme le visage ou le dos des mains, sans omettre de les laver et de les enlever dans un second temps lorsque l'enfant n'est plus exposé au soleil.

Chez les enfants porteurs de photodermatose, l'utilisation de produits antisolaires de FPS supérieur à 40 est légitime, ils sont en général associés à une photoprotection interne [39-41].

Le PPS doit être appliqué une demi-heure avant toute exposition, puis toutes les 2 heures, ainsi qu'après chaque bain en insistant sur la nécessité d'appliquer une quantité suffisante sur le corps [42-44].

À côtés de ces effets protecteurs et bénéfiques incontestables des écrans solaires, ces derniers ne sont pas dénués de risques. En effet les effets indésirables peuvent être à type de : intolérance au produit anti-solaire se traduisant par des picotements ou une sensation de brûlure, voire un léger prurit survenant rapidement après l'application. L'allergie de contact est par contre d'apparition retardée. Les lésions siègent aux zones d'application et ne prédominent pas aux zones les plus exposées. La photoallergie de contact ressemble à l'allergie de contact mais prédomine aux zones exposées. L'association allergie de contact et photoallergie est possible. Une intolérance doit être recherchée devant une dermatose apparue ou aggravée après application d'un antisolaires. Les composants les plus incriminés sont : le PABA, l'octyl-PABA, le méthylbenzylidène camphre, les benzophénones, moins fréquemment les cinnamates, le dibenzoylméthane et les salicylates. Les photoallergies de contact sont dues au PABA, à l'octylméthyl-PABA, aux cinnamates et surtout aux benzophénones, en particulier à l'oxybenzone. D'autres molécules peuvent être

incriminées comme les conservateurs (Kathon CGt, Euxyl 400t) ou les parfums [45-47].

En outre, certains composants utilisés dans la fabrication des antisolaire comme les filtres minéraux peuvent avoir un effet théorique mutagène, cet effet reste cependant à prouver [48].

Certains filtres peuvent pénétrer la peau, en particulier en cas de lésion cutanée surtout chez l'enfant et le nourrisson. Le PABA est absorbé et retrouvé dans les urines, l'oxybenzone et le dioxyde de Titane seraient également absorbés [49-50].

Enfin, la diminution de la synthèse de la vitamine D n'est que très peu affectée par l'utilisation des écrans solaire et cet effet semble être plus théorique que réel.

À côté des produits antisolaire, la photoprotection externe repose sur la protection vestimentaire et la protection oculaire. La protection vestimentaire est considérée comme étant le moyen le plus sûr, le plus efficace et le plus économique. Le choix du vêtement doit théoriquement tenir compte du coefficient de transmission, ce dernier est de 1571 pour le jean, 25 à 280 selon le tissage et le coloris pour la soie, 60 environ pour le polyester, l'acrylique et le coton, 26 pour la viscosse et 16 pour la laine. Le coefficient de protection peut être calculé à partir du coefficient de transmission (pourcentage de transmission \times spectre solaire standard \times courbe d'efficacité érythémale du Comité international de l'éclairage [CIE]) ou mesuré comme pour les antisolaire (rapport de la DEM avec et sans interposition d'un vêtement placé à 2 mm de la peau). En pratique, une protection d'au moins 30 avec le produit fini est exigée pour obtenir le label « UV protective clothing ». Cette notion n'est pas toutefois prise en considération par la majorité de l'industrie textile. Pour cette raison, il est plus simple de se baser sur des critères simples quoique non précis comme choisir des fibres serrées, un vêtement sec porté lâche, une couleur foncée mais les vêtements de couleur foncée absorbent les infra-rouges, deviennent par conséquent chauds et donc non adaptés d'où la préférence des vêtements blancs [51-55]. La protection oculaire repose sur le port de lunettes de soleil anti-UVB et anti-UVA [56-57].

Enfin pour protéger au mieux les enfants des effets néfastes du soleil, certaines recommandations sont à prendre en considération :

- Éviter l'exposition au soleil entre 11 h et 15 h. et porter des vêtements, des chapeaux et des lunettes de soleil
- Utiliser des écrans solaires avec les caractéristiques suivantes : FPS \geq 30 (à réappliquer toutes les 2h), Large spectre de protection (l'étiquette doit indiquer le mot « UVA » avec un cercle autour), résistance à l'eau. Sans oxybenzone (et sans octocrylène, si possible, surtout si utilisé chez les enfants atopiques).
- Éviter les rayons UVA pendant l'adolescence.
- Recommandation de protection solaire pour les

enfants de moins de 2 ans : Éviter l'exposition au soleil, utilisation de vêtements légers et de tissus serrés. Application d'un PPS, uniquement sur les zones non couvertes par des vêtements ainsi que le port de chapeau.

CONCLUSION

La photoprotection chez l'enfant est un enjeu de santé publique. Ses objectifs sont de diminuer le risque ultérieur de cancers cutanés. Les moyens de protections sont simples et reposent toujours sur la limitation du passage des UV par le port de vêtement et l'application répétée d'un antisolaire. Ce dernier doit être cosmétique, résistant à l'eau, photostable, sans effets secondaires, et surtout prévenir l'ensemble des effets délétères. Cette procédure de photoprotection nécessite cependant l'explication de l'importance de la protection anti-solaire aux enfants et aux parents.

Le pédiatre a un rôle primordial dans ce programme de prévention.

REFERENCES

- [1] Pillon F, Buxeraud J. Phototherapy, an alternative treatment for psoriasis. *Actual Pharm.* 2015;54:33-35.
- [2] Kupfer-Bessagnet I, Misery L, Plantin P. Traitement de la dermatite séborrhéique. *Ann Dermatol Venerol.* 2004;131:998.
- [3] Leccia MT. Skin, sun exposure and vitamin D: Facts and controversies. *Ann Dermatol Venerol.* 2013;140:176-182.
- [4] Vabres P. Vitamine D et soleil : risques et bénéfices chez l'enfant. *Ann Dermatol Venerol.* 2007;134:14-17.
- [5] Stoebner PE, Meunier L. Photoaging of face. *Ann Dermatol Venerol.* 2008;135:21-26.
- [6] Ferreira Cestari T, Bazanella de Oliveira F, Boza C. Considerations on photoprotection and skin disorders. *Ann Dermatol Venerol.* 2012;139(3):83-91.
- [7] Krieger L, Berneburg M. Pigmentary lesions in patients with increased DNA damage due to defective DNA repair. *Ann Dermatol Venerol.* 2012;139(3):78-82.
- [8] Dousset L. Skins cancers. *Actual Pharm.* 2018;57:24-26.
- [9] Avril MF, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, De la Fouchardière A, Demenais F, et al. Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma. *Ann Dermatol Venerol.* 2015;142:26-36.
- [10] Katsambas A, Nicolaidou E. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. Recent developments in epidemiology. *Arch Dermatol.* 1996;132:444-50.

- [11] Meunier L. Photoprotection in children and teenagers. 2009;22:19-22.
- [12] Roelandts R. Rayonnements solaires. *Ann Dermatol Venerol*. 2007;134:7-8.
- [13] Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R. Body-site distribution of melanocytic nevi in young Australian children. *Arch Dermatol*. 1999;135:47-52.
- [14] English DR, Milne E, Simpson JA. Ultraviolet radiation at places of residence and the development of melanocytic nevi in children (Australia). *Cancer Causes Control*. 2006;17:103-7.
- [15] Richard MA, Grob JJ, Gouvernet J, Culat J, Normand P, Zarour H, et al. Role of sun exposure on nevus. First study in age-sex phenotype-controlled populations. *Arch Dermatol*. 1993;129:1280-5.
- [16] Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbather's application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1993;9:242-244.
- [17] Bestak R, Barnetson RS, Nean MR, Halliday GM. Sunscreen protection of contact hypersensitivity responses from chronic solar-simulated ultraviolet irradiation correlates with the absorption spectrum. *J Invest Dermatol*. 1995;105:345-51.
- [18] Dennis LK, Beane Freeman LE, Van Beek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med*. 2003;139:966-78.
- [19] Palm MD, O'Donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatol Ther*. 2007;20:360-376.
- [20] Osterwalder U, Herzog B. Sun protection factors: world wide confusion. *Br J Dermatol* 2009;161(3):13-24.
- [21] Coiffard M, Couteau C, Janine L. Sunscreen products : issues in terms of efficiency. *Act Pharm*. 2013;52:35-40.
- [22] Couteau C, Pommier M, Papis E, Coiffard LJM. Study of the efficacy of 18 sun filters authorized in European Union tested in vitro. *Pharmazie*. 2007;62(6):449-52.
- [23] Li H, Colantonio S, Dawson A, Lin X, Beecker J. Sunscreen application, safety, and sun protection: the evidence. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4):357-369.
- [24] Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3S1):100-109.
- [25] Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, Lim HW. Sunscreens: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):643-650.
- [26] Narla S, Lim HW. Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact. 2020;19(1):66-70.
- [27] Xu S, Kwa M, Agarwal A, Rademaker A, Kundu RV. Sunscreen Product Performance and Other Determinants of Consumer Preferences. 2016;152(8):920-7.
- [28] Weinstock MA. Sunscreen. *Curr Opin Oncol*. 2000;12(2):159-62.
- [29] Schalka S, de Paula Corrêa M, Sawada LY, Canale CC, de Andrade TN. A novel method for evaluating sun visible light protection factor and pigmentation protection factor of sunscreens. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:605-616.
- [30] Heenen M. Photoprotection, cancer protection and solar protection factor. *Rev Med Brux*. 1999;20(3):143-6
- [31] Olson AL, Dietrich AJ, Sox CH, Stevens MM, Winchell CW, Ahles TA. Solar protection of children at the beach. *Pediatrics*. 1997;99(6):E1.
- [32] Bernerd F, Vioux C, Lejeune F, Asselineau D. The sun protection factor (SPF) inadequately defines broad spectrum photoprotection: demonstration using skin reconstructed in vitro exposed to UVA, UVB or UV-solar simulated radiation. *Eur J Dermatol*. 2003;13(3):242-9.
- [33] Stephens TJ, Herndon JH Jr, Colón LE, Gottschalk RW. The impact of natural sunlight exposure on the UVB-sun protection factor (UVB-SPF) and UVA protection factor (UVA-PF) of a UVA/UVB SPF 50 sunscreen. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(2):150-5.
- [34] Nash JF, Tanner PR, Matts PJ. Ultraviolet A radiation: testing and labeling for sunscreen products. *Dermatol Clin*. 2006;24(1):63-74.
- [35] Fourtanier A, Moyal D, Maccario J, Compan D, Wolf P, Quehenberger F, et al. Measurement of sunscreen immune protection factors in humans: a consensus paper. *J Invest Dermatol*. 2005;125(3):403-9.
- [36] Geoffrey K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharm J*. 2019;27(7):1009-1018.
- [37] Devos SA, Baeyens K, Van Hecke L. Sunscreen use and skin protection behavior on the Belgian beach. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):352-6.
- [38] Gies P, Mackay C. Measurements of the solar UVR protection provided by shade structures in New Zealand primary schools. *Photochem Photobiol*. 2004;80(2):334-9.
- [39] Puech-Plottova I, Michel JL, Misery L, Cambazard L. Photodermatosis and photoprotection in children. *Arch Pediatr*. 2000;7(6):668-79.

- [40] Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Dermatitis*. 1997;37:221-32.
- [41] Goerz G, Ippen H. Treatment of photodermatoses with carotinoids. *Dtsch Med Wochenschar*. 1977;102(29):1051-5.
- [42] Diaz A, Neale RE, Kimlin MG, Jones L, Janda M. The children and sunscreen study: a crossover trial investigating children's sunscreen application thickness and the influence of age and dispenser type. *Arch Dermatol*. 2012;;148(5):606-12
- [43] Quatrano NA, Dinulos JG. Current principles of sunscreen use in children. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(1):122-9.
- [44] Mortier L, Lepesant P, Saiag P, Robert C, Sassolas B, Grange F, et al. Comparison of sun protection modalities in parents and children. *J Euro Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):16-9.
- [45] Holze F, Neumann N, Hauser B, Przybilla B, Schauder S, Honigsmann H et al. Photopatchtesting: the 5-year experience of the german, austrian and swiss photopatchtest group. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:59-68.
- [46] Marguery MC, Baser J. Photo-allergie de contact à la 2-hydroxy-4 méthoxy-benzophénona (oxybenzone) : 4 cas. *Nouv Dermatol*. 1990;9:452.
- [47] Pons-Guiraud A, Jeanmougin H, Dubertet L. Allergies et photo-allergies de contact aux produits solaires. *Nouv Dermatol*. 1990; 9:430-35.
- [48] Dunford R, Salinaro A, Cai L, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H et al. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett*. 1997;418:87-90.
- [49] Arancibia A, Borie G, Cornwell E, Medrano C. Pharmacokinetic study on the percutaneous absorption of paraaminobenzoic acid from three sunscreen preparations. *Farmaco*. 1981;8:357-365.
- [50] Tan MH, Commens CA, Burnett L, Snitch PJ. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens. *Australas J Dermatol*. 1996;37:185-7.
- [51] Foot G, Girgis A, Boyle CA, Sanson-Fisher RW. Solar protection behaviours: a study of beachgoers. *Aust J Public Health*. 1993;17(3):209-14.
- [52] Schofield MJ, Tripodi DA, Girgis A, Sanson-Fisher RW. Solar protection issues for schools: policy, practice and recommendations. *Aust J Public Health*. 1991;15(2):135-41.
- [53] Downs NJ, Harrison SL A comprehensive approach to evaluating and classifying sun-protective clothing. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):958-964.
- [54] Gies P, Javorniczky J, Roy C, Henderson S. Measurements of the UVR protection provided by hats used at school. *Photochem Photobiol*. 2006;82(3):750-4.
- [55] Khazova M, O'Hagan JB, Grainger KJ. Assessment of sun protection for children's summer 2005 clothing collection. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;123(3):288-94.
- [56] Giannos SA, Kraft ER, Lyons LJ, Gupta PK. Spectral Evaluation of Eyeglass Blocking Efficiency of Ultraviolet/High-energy Visible Blue Light for Ocular Protection. *Optom Vis Sci*. 2019;96(7):513-522.
- [57] Backes C, Religi A, Mocozet L, Behar-Cohen F, Vuilleumier L, Bulliard JL, et al. Sun exposure to the eyes: predicted UV protection effectiveness of various sunglasses. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(6):753-64.

Epidemiology and clinical spectrum of COVID19 infection in a Tunisian pediatric population

Maaloul. I ⁽¹⁾, Jedidi. J ⁽²⁾, Aloulou. H ⁽¹⁾, Gargouri. S ⁽³⁾, Elleuch. A ⁽⁴⁾, Mahfoudh. A ⁽⁴⁾, Karray. H ⁽³⁾, Damak. J ⁽²⁾, Ben Ameer. S ⁽¹⁾, Kamoun. TH ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Department of pediatrics. Hedi Chaker Hospital.Sfax . TUNISIA

⁽²⁾ Department of community medicine and epidemiology.Hedi Chaker Hospital. Sfax.TUNISIA

⁽³⁾ Laboratory of virology. Habib Bourguiba Hospital. Sfax.TUNISIA

⁽⁴⁾ Department of pediatric emergency and pediatric intensive care. Hedi Chaker Hospital. Sfax.TUNISIA

ABSTRACT :

Objective : The objective of this study was to describe epidemiological data, symptoms profiles and management of children with confirmed COVID19 and assess risk factors of fatal issue.

Methods : the study was conducted in the pediatric COVID unit, Hedi Chaker Hospital, Sfax TUNISIA from 1st December 2020 to 31 august 2021. Children younger than 14 years old who had COVID 19 were included. Confirmed cases were detected via RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) in nasopharyngeal swab.

Results : a total of 60 children were included; 34 boys and 26 girls, median age was 22 months [12day- 14 years]. Among all patients, 29 had family contact history (48.3%) and 20 had one or more coexisting condition (33.3%). The median time from illness onset to diagnosis was 5 days (interquartile range ; 2-7 days). Four patients were asymptomatic (6.6%); the main symptoms were fever (49 cases, 81.6%) and Shortness of breath (26 cases, 43.3%). Thirty-two patients presented with gastrointestinal symptoms (53.3%). Four patients had multisystem inflammatory syndrome associated with COVID19 (6.6%). Twenty-six patients received oxygen (43.3%); among them, nine required invasive mechanical ventilation (15.0%). Ten patient died (16.6%); the main cause of death was acute respiratory distress syndrome (5 cases, 50% of causes of mortality).

Conclusion : a high rate of severe cases and mortality were observed in our study, Moreover, 70 % of infants presents a severe form of the illness.

Key words : COVID19 infection; child; epidemiology; outcome.

INTRODUCTION :

Since the outbreak of coronavirus disease 19 (COVID19) in Yuhan CHINA in 2019, COVID19 had spread around the world; The world health organization characterized the infection as pandemic on March 2020 [1]. Pediatric population is susceptible to COVID 19, and many pediatric studies has been published to characterize the full spectrum of the disease in children. The infection leads often to mild or moderate clinical presentation in children unless they have underlying comorbidities [2] In Tunisia, published data on epidemiological, clinical spectrum and outcome of children with COVID 19 is not available. We describe, here, the experience

of COVID19 pediatric unit during a period of nine months.

METHODS :

A retrospective study was conducted in COVID 19 pediatric unit in Hedi Chaker Hospital , Sfax, TUNISIA, during a period of nine months (1st December 2020-31 August 2021). Children aged less than 14 years tested positive for COVID 19 by RT PCR on nasopharyngeal swab were included. The RT PCR were performed in laboratory of virology Habib Bourguiba Sfax TUNISIA. We collected, epidemiological data, exposure, underlying conditions, clinical presentation, laboratory testing (blood count,

Corresponding author :

Dr Ines Maaloul

Email: maaloul.ines2010@gmail.com

Phone Number : 0021642410707

Adress : Department of pediatrics, Hedi Chaker Hospital.3029.Sfax.TUNISIA

C reactive protein, liver function, renal function), management and outcome of patients. The severity of COVID 19 was based on clinical features, laboratory testing and chest imaging as asymptomatic; mild, moderate, severe or critical. The diagnosis criteria were as follows:

Asymptomatic : without any clinical symptoms, whereas RT PCR COVID 19 is positive.

Mild : symptoms of acute upper respiratory tract infection (nasal congestion, rhinorrhea), sore throat, cough, myalgia, digestive symptoms: vomiting, abdominal pain, diarrhea

Moderate : pneumonia, frequent fever, but not obvious hypoxemia or shortness of the breath. Chest tomography may show lung lesions.

Severe : respiratory symptoms with dyspnea and hypoxia (oxygen saturation is less than 92%)

Critical : respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, encephalopathy, multi-organ failure.

Children who met all criteria of Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) and had positive RT-PCR were included; MIS-C criteria were consistent with the WHO definition [3].

Data Collection And Statistical Analyses :

Statistical analysis was performed using IBM SPSS.25 Software. Categorical variables were expressed as numbers and percentages. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the distribution of continuous variables. Normally distributed continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and non-Gaussian continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQR). The study of the associations between variables was done by hypothesis tests. The comparison between two qualitative variables was made by the Pearson “Chi2” test when the conditions were verified otherwise the exact Fisher test was a remedy. For all tests performed, the significance threshold was set at 5%.

RESULTS :

1-1- Baseline characteristics and epidemiology :

Sixty patients tested reverse transcription (RT-PCR) positive. The median age of all patients was 20 months (range 12 days- 14 years). Thirty-four patients were boys (SR=1.3). Among all patients, 29 had family contact history (48.3%) and 20 had one or more coexisting condition (33.3%); neurological disorders and malignancies (acute lymphoblastic leukemia, Burkitt lymphoma) were the most common coexisting conditions in 7 and 6 cases respectively. The demographic characteristics were shown in table 1.

Tableau 1 : WHO definition of MIS-C [3]

0 \leq Age \leq 19 years
AND Fever lasting \geq 3 days
AND at least two among these symptoms:
a- Rash or bilateral conjunctivitis or oral changes or peripheral extremity changes
b- Hypotension or shock
c- Cardiac complications (myocarditis, coronary artery abnormalities)
d- Elevated D dimer
e- Gastrointestinal disorders (abdominal pain, vomiting, diarrhea)
AND Laboratory evidence of inflammation (VS, C reactive protein, PCT)
And No alternative plausible diagnoses
And Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, antibody, or antigen test; or exposure to a suspected or confirmed COVID-19 case

1-2- Clinical manifestations :

The median time from symptom onset to diagnosis was 5 days (interquartile range; 2-7 days)

The most common symptoms were fever (49 cases, 81.6%), shortness of breath (26 cases, 43.3%) and vomiting (16 cases, 26.6%). Regarding the severity of clinical presentation, 4 patients (6.6%) were asymptomatic (three had malignancies and one had idiopathic bone marrow failure), 25 patients (41.6%) were diagnosed as mild or moderate and 27 patients (45%) had severe or critical cases (Table 2).

Tableau 2 : Demographic characteristics of children with COVID 19

Characteristic		Number	%
Gender	Male	34	56.6
	Female	26	43.3
Age (years)	\leq 1 year	29	48.3
]1-5]	14	23.3
]5-10]	7	11.6
]10-14]	10	16.6
Underlying disease	Neurological disorder	7	11.6
	Asthma	3	5.0
	Congenital heart disease	3	5.0
	Malignancies	6	10.0
	Crohn disease	1	1.5
	Primary immunodeficiency	1	1.5
	Lupus	1	1.5
	GH deficiency	1	1.5
	Chronic renal failure	1	1.5
Exposure route	Intra-familial cases	30	50
	confirmed	29	48.3
	suspected	1	1.5
	Other confirmed contact	2	3
	Unkown	28	46.6

Table 3 represents the severity of illness by age; it reveals that %70 of infants presented a severe form of the illness (23/16). Four patients presented MIS-C associated with COVID 19.

Tableau 3 : clinical characteristics in children with COVID19

	Clinical parameters	Number	(%)
Symptoms	None	4	
Systemic	Fever	49	81.6
	Headache	4	6.6
	Weakness	8	13.3
Respiratory	Dyspnea	26	43.3
	Cough	19	31.6
	Nose obstruction and/ or rhinorrhea	11	18.3
Gastrointestinal	Vomiting	16	26.6
	Diarrhea	9	15.0
	Abdominal pain	7	11.6
Other	Seizure	3	
	Drowsiness	1	
	Loss of smell	1	
	Sore throat	1	

1-3- Laboratory findings and chest imaging :

Blood cell count was performed in 58 patients. Leukocytosis (white blood cell (WBC) count >129 /L) was observed in 15 cases (25.8%). Fourteen patients (23.3%) showed leucopenia (WBC count < 5 10⁹/L); 16 patients (26.6%) presented neutropenia (blood neutrophil count < 1,5 10⁹/L) and 10 (16.6%) had thrombopenia. Only 17 patients (28.3%) had elevated C reactive protein (≥ 30 mg/l) range (44- 226mg/l). Liver function tests were performed in 38 cases; alanine aminotransferase and aspartate amino transferase were both elevated in 19 cases (50%), there was no case of liver failure. Regarding renal function, blood creatinine was increased in two cases; one child had paralytic myelomeningocele and one had a known chronic kidney failure. Regarding blood coagulation function, D-dimer, was increased in 9 among 10 patients who underwent this test, maximum of D dimer was 27000 µg/L. Four patients fulfilled criteria of Mis-C associated with COVID 19 and their D dimer were respectively 1500, 1408, 1500 and 999 µg/L. Chest X ray was performed in 23 cases; it was abnormal in 17 cases (73.9%). The major observed lesion was bilateral alveolar opacities (9 cases). CT imaging was performed in 18 cases; it was normal in only one case, fifteen patients (83.3%) showed characteristic radiologic abnormalities (ground glass opacities, lesion's extension ranged from 25% to 80%) and two patients showed respectively pneumothorax and pleuro-pneumonia.

1-4- Treatment and outcome :

Glucocorticoid were administered in severe cases (19 patients) and immunoglobulins were used in 4 patients who had Mis C syndrome at the dose of 2g/kg. Oxygen support (nasal cannula, non invasive ventilation) was administrated to 26 patients according

to the severity of respiratory distress and saturation. Among them, nine patients required mechanical ventilation. Twelve patients received Azithromycin. The duration of hospitalization ranged from 1 to 43 days with a mean of 8,02 days.

Ten patients were died (16.6%); the main cause of death was SDR (6 cases) (Table 4).

Tableau 4 : severity of illness by age group.

Age group (year)	Asymptomatic (n)	Mild (n)	Moderate (n)	Severe (n,%)	Critical (n,%)	Misc-C	Total(n)
≤ 1 an	0	11	0	16 (26)	2 (3,3)	0	29
1-5 ans	2	6	0	3 (5)	0	3	14
5- 10 ans	1	2	0	3 (5)	0	1	7
11 -14 ans	1	5	1	2 (3,3)	1 (1,6)	0	10
Total (n)	4	24	1	24 (40)	3 (5)	4	60

Factors linked to fatal outcome were age ≤ 1an, dyspnea, polypnea, desaturation, SDR and mechanic ventilation. (Table5)

Tableau 5 : Risk factors of mortality.

Characteristic		Death (Total = 10) (N, %)	p
Age	≤ 1 an (N=29)	8 (27.6)	0.03
	>1an (N=31)	2 (6.45)	
Gender	Male (N=34)	7 (20.6)	0.49
	Female (N=26)	3 (11.5)	
Underlying disease	N=20	1	
Exposure route	Confirmed or suspected contact (N=32)	5 (15.6)	1
	Unkown (N=28)	5 (17.8)	
Clinical Symptoms	Fever (N=49)/No fever (N=11)	9 (19.4)/1 (9.0)	0.76
	Headache (N=4)/No Headache (N=56)	0 (0.0)/10 (17.8)	1
	Weakness (N=8) No weakness (52)	1 (14.3)	1
	Dyspnea (N=26)/ No dyspnea (N=34)	8 (30.8)/ 2 (5.8)	0.01
	Cough (N=19)/ No cough (N=41)	4 (21.1)/ (14.6)	0.71
	Nose obstruction (N=7)	2 (28.6)	0.33
	Rhinorrhea (N=4)	1 (25.0)	0.52
	polypnea	9 (36)/1(2.9)	0.001
	Vomiting (N=16)	4 (25.0)	0.43
	Diarrhea (N=9)	2 (22.2)	0.63
Abdominal pain (N=7)	1 (14.3)	1	
Clinical form	Severe or critical (N=27)	10 (37)	<0.001
	Others (N=33)	0 (0)	
Physical examination	crackling rales (N=6)/no crackling (N=54)	3 (50)/ 7 (12.9)	0.05
	Sibilant rales (N=10)/ no sibilants (N=50)	3 (30)/ 7 (14)	0.34
	Desaturation (N=19)/No (N=41)	8 (42.1)/ 2 (4.9)	0.001
Biological characteristics	Leukocytosis (white blood cell (WBC) count >129 /L (N=15) vs <129 (N=45)	5 (33.3) 5 (11.1)	0.10
	leucopenia (WBC count < 5 10 ⁹ /L) (N=13)/ No leucopenia (N=44)	2 (15.4) 8 (18.2)	1
	neutropenia (blood neutrophil count < 1,5 10 ⁹ /L) (N=14)/ No (N=41)	2 (14.3) 8 (19.5)	1
	Thrombopenia (N=10)/ No (N=50)	3 (30)/7 (14)	0.35
	C reactive protein (≥ 30 mg/l) (N=17)/ No (N=43)	4 (23.5)/6 (13.9)	0.44
Complications	SDRA (N=5)/No SDR (N=55)	3 (60)/7 (12.7)	0.02
	Surinfection (N=2)/ No (N=58)	1 (50)/9 (15.5)	0.28

DISCUSSION :

The most striking feature in this cohort is the high frequency of severe cases (27/60) ; several studies have reported that symptoms of COVID 19 in children are usually milder as compared with adults [4-6]. In a nationwide Chinese study enrolling 2135 child, severe and critical forms of the illness represented 5,8%, while asymptomatic; mild and moderate cases accounted 94,1% of all cases [4]. In a recent review, 2597 children with COVID 19 were collected from 24 articles; only 4,4% had severe illness and 0,9% were critically ill [6]. The high rate of severe cases in this study was observed especially in children aged less than one year and those who had underlying diseases. The proportion of severe and critical cases was 62% for the age group less than 1 year; similarly, in the Chinese study, the proportion of severe and critical cases was highest in infants aged less than one year in comparison with other age group (10,8 %) [4]. These results suggest that infants are vulnerable to COVID 19 infection. Regarding exposure history, we found that intra-familial exposure was the most cause of infection (50%) ; similarly , in a Korean study , which included 91 child with COVID-19 , the most common source of infection was household contact (63%) [7]. Of the 2597 cases included in a review, most children had exposure to household members with confirmed COVID 19 [6]. We observed slightly more boys than girls (34 vs 26) which is similar to different epidemiological studies [4,8,9], the median age of all children was 22 months; in the Chinese study, mentioned above, the median age was 7 years [4]. The median time from symptom onset to diagnosis was longer in the Chinese study (5 days versus 2 days). There is a variety of symptoms of COVID 19 in children, the major symptoms in this study were fever (81,6%), lower respiratory tract symptoms (75%) and gastrointestinal disorders (53,3%). In the review accounting 2597 cases, the clinical information from 452 children in 23 articles were analyzed; most children with COVID 19 experienced the following symptoms: fever (43,1%), cough (43,3%), sore throat (20,4%), tachycardia (16,8%), rhinorrhea (16,4%), nasal congestion (15,3%), shortness of breath (12,6%), diarrhea/vomiting (12,3%), myalgias or fatigue (5,1%) and chest pain (0,4%). Regarding laboratory findings, in the same review, the following observations were made: leukocytes were normal in 74,4%, leucocytosis in 8,8%, lymphopenia in 9,8%, Creative protein was increased in 18,8%, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were increased respectively in 11,2 % and 17,3%, blood creatinine was increase in only two cases and D dimer were increased in 12,1% [6]. Chest computed tomography was recommended by the Tunisian pediatric society in highly suspected cases who had negative RT PCR COVID 19, in immunocompromised children and in severe or critical cases [10]. Similar

to adults, the typical radiographic image described in the literature is parenchymal destruction expressed as ground-glass opacities and consolidation [11,12]. A high rate of deaths was noted in this study (16,6%), especially in children aged less than one year and those who had underlying diseases. In a systematic review of the literature, that included 10 articles describing a total of 2914 pediatric patients; the mortality rate of children that were hospitalized with COVID 19 was 0,18% (5/2914) [13]. In an English study, case-fatality rate in children with COVID19 was < 0,5% [14].

Our study had a limitation of the small number of children with COVID19, analytic study will be more interesting with large cohort , and may help us to find more factors linked to mortality.

No conflict of interest

List of abbreviations :

CT imaging : chest tomography imaging
GBS : Guillain Barré syndrome
MIS-C : multi-system inflammatory syndrome in children
IQR: interquartile range
IV: intravenous
PCT: procalcitonin
RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction)
SDR A : Acute respiratory distress syndrome
SD : deviation standard
SR : sexratio
VS : sedimentation rate
WBC : white blood cell
WHO : world health organization

REFERENCES :

- [1] Who.who director –general’s statement on IHR Emergency committee on novel coronavirus (2019 n.cov). Available at <https://www.who.int/dg/speeches/detail/> Accessed March 3, 2020.
- [2] Lu X, Zhang L, Du H and Al. SARS-cov2 infection in children. *N Engl.J.Med* 2020;382 (17):1663-1665.
- [3] Who/2019-Ncov/sci_brief/multisystem_syndrome_children/2020.1. checked on 3 July 2022.
- [4] Dang Y, Hu Y, Qi X, and Al. Epidemiology of COVID19 among children in China. *Pediatrics* 2020,145;6:e 20200702.
- [5] Cai X, Jiang H, Zhang S. Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID19. *Front. Med.* 2020; 14(6): 776-785.
- [6] Cui H, Zhang T, Zheng J and al. Children with coronavirus disease 2019: a review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med virol* 2020; 1-10.

- [7] Han Mi S, Choi E H, Chang S H. clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the republic of Korea. JAMA Pediatr 2021; 175 (1):73-80.
- [8] The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID19) China, 2020. China CDC weekly 2020;2(8): 113-122.
- [9] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China medical treatment expert group for COVID 19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl JMed 2020 ;382(18):1708-1720.
- [10] INEAS – Les recommandations nationales pédiatriques et enfants COVID-19 – Novembre 2020. Checked on 3 July 2022.
- [11] Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li Sh. Chest computed tomography in children with COVID 19 respiratory infection. Pediatr Radiol 2020;50 (6):796-799.
- [12] Peng X, Guo Y, Xiao H et al . Overview of chest involvement at computed tomography in children with coronavirus disease 2019 (COVID 19). Pediatr Radiol 2021;51:222-230.
- [13] Patel NA. Pediatric COVID19: Systematic review of the literature. Am J Otolaryngol 2020;41: 102573.
- [14] Ladhani SN, Chowdhury ZA, Davies HG and al. COVID19 in children : analysis of the first pandemic peak in England. Arch Dis Child 2020;105:1180-1185.

Cardiopathies congénitales : Prévalence et circonstances de diagnostic chez le nouveau-né

Congenital heart defects : prevalence and circumstances of diagnosis in newborns

Ben Ali. M, Ayadi. L, Houcème. A, Hannachi. W, Ben Hamida. E

Service de Néonatalogie. Hôpital Charles Nicolle de Tunis

RESUME :

Introduction : Les cardiopathies congénitales (CC) sont les malformations congénitales les plus fréquentes. Leur prévalence reste sous-estimée dans notre pays malgré l'amélioration des moyens de diagnostic. L'objectif de travail était de déterminer la prévalence et les circonstances de diagnostic des CC dans un service de néonatalogie.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive menée au service de néonatalogie de l'hôpital Charles Nicole de Tunis sur une période de six ans (2016-2021). Nous avons inclus toutes les naissances ayant une cardiopathie congénitale. Nous n'avons pas inclus les anomalies cardiaques non malformatives.

Résultats : Nous avons colligé 105 cas de CC, sur 17613 naissances totales (NT), soit une prévalence de 5,96‰ NT. Le diagnostic a été fait en anténatal dans 39 cas (37,1%) et en postnatal dans 66 cas (62,9%). Le diagnostic postnatal était principalement évoqué devant une symptomatologie clinique (n=59), immédiate (n=43) ou secondaire (n=16). Les signes physiques étaient une détresse respiratoire (n=36) ou une cyanose (n=15). La cardiopathie était simple dans 82 cas (78,1%) et complexe dans 23 cas (21,9%). Les principales CC étaient la communication interventriculaire isolée (n=27), la communication interauriculaire isolée (n=12), la transposition des gros vaisseaux (n=7) et la persistance du canal artériel (n=7). La cardiopathie était critique dans 58,1% des cas (n=61). La CC s'intégrait dans un syndrome polymalformatif dans 19 cas. Il s'agissait principalement de trisomie 21 (n=7) et de trisomie 18 (n=4).

Conclusions : Les CC étaient caractérisées par une prévalence élevée et une proportion significative de cardiopathies complexes et critiques. L'amélioration du pronostic passe par un diagnostic anténatal et une prise en charge rapide postnatale des cardiopathies traitables.

Mots clés : Cardiopathies congénitales, Nouveau-né, Prévalence.

ABSTRACT :

Background : Congenital heart defects (CHD) are the most common birth defects. Despite considerable advances in means of diagnosis, their prevalence remains underrated in our country. This study aimed to determine prevalence and circumstances of diagnosis of CHD in newborns.

Methods : A retrospective descriptive study was conducted at neonatology department of Charles Nicolle university hospital over a period of 6 years (2016-2021). All newborns with CHD were included. Other heart abnormalities (heart rhythm disorders, Cardiomyopathy, cardiac tumours...) were excluded.

Results : During study period, 105 cases of CHD were included out of 17613 total births. The total prevalence of CHD was 5.96‰. The diagnosis was made prenatally in 39 cases (37.1%) and postnatally in 66 cases (62.9%). Postnatal diagnosis was suspected because of symptoms (n=59). Forty-three newborns had immediate symptoms and sixteen developed secondarily clinical manifestations. The most common physical signs were respiratory distress (n=36) and cyanosis (n=15). CHD were simple (n=82, 78.1%) and complex (n=23, 21.9%). The main types of CHD were the isolated ventricular septal defect (n=27), isolated atrial septal defect (n=12), transposition of the great vessels (n=7) and patent arterial duct (n=7). CHD was critical in 58.1% of cases (n=61). CHD was part of a malformative syndrome in 19 cases. There were mainly trisomy 21 (n=7), and trisomy 18 (n=4).

Conclusions : Our study showed high prevalence of CHD with predominance of critical forms. Diagnosis was mostly made after birth based on clinical symptoms. Improving the prognosis requires prenatal diagnosis and rapid management of treatable CHD.

Key words : Congenital heart defects, Newborn, Prevalence.

INTRODUCTION :

Les cardiopathies congénitales sont les malformations congénitales les plus fréquentes chez le nouveau-né. Leur prévalence varie entre 8 et 17.9 pour 1000 naissances [1-3]. Elles constituent un groupe hétérogène d'anomalies morphologiques malformatives. La présentation clinique varie entre les formes mineures souvent asymptomatiques, aux formes sévères critiques, de découverte précoce dès les premiers jours de vie mettant en jeu le pronostic vital. Le pronostic est variable et dépend de type de la cardiopathie et du délai de diagnostic et de prise en charge. La prévalence des cardiopathies congénitales reste sous-estimée dans notre pays malgré l'amélioration des moyens de diagnostic. L'objectif de travail était de déterminer la prévalence et les circonstances de diagnostic des cardiopathies congénitales dans un service de néonatalogie.

METHODES :

1. Population de l'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive monocentrique menée au service de néonatalogie de l'hôpital Charles Nicole de Tunis sur une période de six ans allant du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021. Nous avons inclus toutes les naissances ayant une cardiopathie congénitale confirmée par une échographie cardiaque spécialisée anténatale et/ou postnatale ou par un examen foetopathologique des morts nés. Nous n'avons pas inclus les nouveau-nés ayant des anomalies cardiaques non malformatives (myocardiopathies hypertrophiques, tumeurs cardiaques, trouble de rythme, persistance du foramen ovale et persistance du canal artériel (PCA) chez le prématuré).

2. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé, selon un mode rétrospectif, par la consultation des dossiers des patients retenus.

Pour chaque observation, nous avons relevé

- Les antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux de cardiopathies congénitales, la consanguinité.

- Les données néonatales à la naissance :

Type de naissance (naissance vivante, mort foetale in-utéro (MFIU), interruption médicale de la grossesse (IMG)), l'âge gestationnel (AG) en semaines d'aménorrhée (SA), le poids de naissance (PN), le sexe.

- Le diagnostic postnatal :

Les circonstances de diagnostic (découverte fortuite, échographie systématique, symptômes, dépiçage), les signes cliniques, l'âge de début des symptômes.

- Le type de cardiopathie :

Les cardiopathies étaient classées en simples et complexes. Une cardiopathie était dite critique si elle nécessitait une intervention durant la première année de vie [4]. Les cardiopathies étaient considérées critiques dans les cas suivants : l'hypoplasie du cœur gauche, l'atrésie pulmonaire, la tétralogie de Fallot, la transposition des gros vaisseaux (TGV), l'atrésie tricuspide, le tronc artériel commun, le retour veineux pulmonaire anormal total, la coarctation de l'aorte, le ventricule droit à double issue, la maladie d'Ebstein, l'interruption de l'arche aortique et le ventricule unique.

- Les malformations associées

3. Etude statistique :

Toutes les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 23.0. Pour les variables qualitatives, nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages). Pour les variables quantitatives, nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts-types et déterminé l'étendue (valeurs extrêmes : minimum et maximum).

4. Considérations éthiques et conflit d'intérêt :

L'anonymat des patients était respecté. Nous déclarons ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cette étude.

RESULTATS :

Durant la période d'étude, nous avons colligé 105 cas de cardiopathie congénitale, sur 17 613 naissances totales (NT), soit une prévalence de 5,96‰ NT. Il s'agissait de 96 naissances vivantes, quatre MFIU et cinq IMG. Le tableau I

Tableau 1 : Prévalence annuelle des cardiopathies congénitales.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2016
Naissances totales (N)	3484	2888	3035	3002	2462	2742	17613
Cardiopathies congénitales (N)	22	23	16	14	7	23	105
Prévalence (‰ naissances totales)	6,31	7,96	5,27	4,66	2,84	8,39	5,96

N= Nombre

montre la prévalence annuelle des cardiopathies congénitales. Des antécédents familiaux de cardiopathies congénitales étaient retrouvés dans 7.6% des cas (n=8). Une consanguinité était retrouvée dans 16 cas (15,2%).

Les principales pathologies gravidiques étaient le diabète (n=43 ; 41%), la pré-éclampsie (n=22 ; 21%)

et la dysthyroïdie (n=6 ; 5,7%). L'AG moyen était de 36,3±4,2 SA avec des extrêmes allant de 25 SA à 42 SA. Le PN moyen était de 2720±950g (350 g - 4470g). Le sexe-ratio était de 1,39. La grossesse était suivie dans 98% des cas avec un nombre moyen de consultations prénatales de 7±2 (1-10). Parmi les 87 fœtus ayant bénéficié d'une échographie morphologique, le diagnostic de cardiopathie congénitale était fait dans seulement 39 cas (37,1%). Les échographies anténatales ont montré des anomalies associées chez 12 fœtus. Il s'agissait d'un retard de croissance intra utérin (n=2), une malformation rénale (n=3), une malformation cérébrale (n=2), une omphalocèle (n=2) et un situs inversus (n=2). Le diagnostic a été fait après la naissance dans 66 cas (62,9%). Les circonstances de diagnostic étaient une symptomatologie clinique évocatrice (n=59), une découverte fortuite au cours d'un bilan malformatif (n=4) ou un dépistage ciblé vu les antécédents familiaux de cardiopathies (n=3). Le début des symptômes était immédiatement après la naissance dans 43 cas et secondairement après un intervalle libre dans 16 cas. L'intervalle libre moyen était de 57 heures avec une médiane de 24 heures et des extrêmes allant de 4 à 168 heures. Les principaux signes physiques évocateurs de cardiopathie étaient une détresse respiratoire (n=36), une cyanose (n=15), des signes d'insuffisance cardiaque (n=8), une anomalie à l'auscultation cardiaque (n=5), une diminution ou abolition des pouls fémoraux (n=4). La cardiopathie était simple dans 82 cas (78,1%) et complexe dans 23 cas (21,9%). Les principales cardiopathies congénitales diagnostiquées chez nos patients étaient la communication interventriculaire (CIV) isolée (n=27, 25,7%) et la communication interauriculaire (CIA) isolée (n=12, 11,4%) (Tableau II).

Tableau 2 : Représentation des types des cardiopathies congénitales.

Type de cardiopathie (s)	N
CIV isolée	27
CIA isolée	12
TGV	7
CAV	5
Persistance du canal artériel	7
Tétralogie de Fallot	4
APSO	3
APSI	2
Sténose pulmonaire isolée	2
Rétrécissement valvulaire pulmonaire	2
Atrésie tricuspide	3
Maladie d'Ebstein	1
Ventricule unique	3
VDDI	1
Tronc artériel commun	1
CIV+CIA	2
CIV+CIA+SP	1
CIV+CoA	2
CIV+PCA	1
CIV+hypoplasie de l'aorte	1
CIV+hypoplasie du ventricule gauche+CoA	1
CoA	1
CIA+rétrécissement aortique	1
CAV+CoA	1
CAV+atrésie pulmonaire	1
CAV+Oreillette gauche unique	1
TGV+SP	1
TGV+CIV	1
TGV+CIV+SP	2
TGV+CIV+hypoplasie de l'aorte	1
TGV+CAV+IAO	1
TGV+IAO	1
VDDI+SP	1
VDDI+CAV+TGV	1
VDDI+CoA	2
Double discordance +CIV	1

CIA : communication interauriculaire ; CIV : communication interventriculaire ; CAV : canal atrio-ventriculaire ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; VDDI : ventricule droit à double issue ; CoA : coarctation de l'aorte ; IAO : interruption de l'arche aortique ; PCA : Persistance du canal artériel ; APSI : atrésie pulmonaire à septum intact ; APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert ; SP : sténose pulmonaire.

La cardiopathie était critique dans 58,1% des cas (n=61). Les deux principales malformations associées aux cardiopathies congénitales étaient la malformation rénale (n=5) et la malformation cérébrale (n=5) (tableau III).

Tableau 3 : Représentation des types des cardiopathies congénitales.

Type de malformation	N
Malformation rénale	5
Agénésie du corps calleux	4
Malformation de Dandy-Walker	1
Atrésie des choanes	2
Fente labiopalatine	2
Malformation adénomatoïde kystique du poumon	1
Omphalocèle	2
Malformation ano-rectale	1
Situs inversus	2
Anomalies des extrémités	1

La cardiopathie s'intégrait dans un syndrome polymalformatif dans 19 cas. Il s'agissait de trisomie 21 (n=7) et de trisomie 18 (n=4), de syndrome de CHARGE (n=1), d'association de VACTERL (n=1), de syndrome de DiGeorge (n=1) et de syndrome d'Adams-Oliver (n=1). L'étiologie était indéterminée dans cinq cas.

DISCUSSION :

Dans notre étude, la prévalence des cardiopathies congénitales était de 5,96‰ NT. Cette prévalence était proche de celle rapportée par l'équipe de Sfax (6,8‰) [5] et supérieure à celle de l'hôpital Farhat Hached de Sousse (2,77‰ en 2009) [6]. Dans la littérature, la prévalence des cardiopathies congénitales variait entre 8 et 17,9 ‰ [1-3]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette disparité. En fait, certaines études incluaient les cardiopathies à révélation tardive chez le nourrisson ou l'enfant, ce qui augmenterait la prévalence comparativement aux études limitées aux cardiopathies à révélation néonatale. Le suivi régulier de la grossesse et la disponibilité des centres de références de diagnostic anténatal d'une part, et l'instauration des programmes de dépistage néonatal systématique d'autre part, expliquerait aussi la prévalence plus élevée des cardiopathies dans les pays développés [7]. Dans notre série, le diagnostic a été fait en anténatal dans seulement 37,1% des cas. Ce résultat était plus élevé que celui rapporté dans une étude ancienne menée au même service qui a retrouvé

un taux de diagnostic anténatal de 25% sur une période de 11 ans (2002–2012) (données non publiées). Dans une étude menée en Chine, Zhang et al ont rapporté un taux de diagnostic anténatal de 22,2 % des cardiopathies congénitales et de 90% des cardiopathies congénitales critiques [8]. Plusieurs facteurs expliqueraient la grande variation du taux de diagnostic anténatal : la compétence de l'opérateur, la performance de l'échographe (technique 3D, 4D...) et les conditions de l'examen (certaines positions fœtales, conditions d'échogénicité). La performance du diagnostic anténatal est plus élevée pour les cardiopathies complexes, à cause de l'altération significative de l'architecture cardiaque la rendant facilement repérable sur la coupe des quatre cavités. Le diagnostic anténatal a pour objectif d'indiquer une IMG en cas de cardiopathie congénitale sévère non réparable. Il permet aussi de programmer l'accouchement dans une maternité de niveau III et d'organiser une prise en charge postnatale multidisciplinaire médicochirurgicale rapide et optimale pour garantir un meilleur pronostic. L'amélioration de diagnostic anténatal passe par un suivi régulier de la grossesse, une formation continue des obstétriciens en termes d'échographie fœtale et surtout une indication large de l'échocardiographie fœtale ciblée. Le diagnostic a été fait après la naissance dans 62,9% des cas (n=66). La principale circonstance de diagnostic postnatal était une symptomatologie clinique (n=59), immédiate (n=43) ou secondaire (n=16). En effet, les cardiopathies congénitales constituent un groupe hétérogène d'anomalies structurales entraînant des présentations cliniques différentes avec des âges de révélations variables. L'âge de révélation dépend essentiellement du type de la cardiopathie, sa gravité, l'association avec d'autres pathologies cardiorespiratoires ...

Le diagnostic postnatal peut être amélioré par une sortie tardive de la maternité permettant de répéter l'examen systématique des nouveau-nés entre J2 et J3 de vie. Il faut aussi souligner l'importance d'un dépistage postnatal systématique des cardiopathies par la mesure systématique de la saturation pulsée en oxygène préductale et postductale. [9,10] La revue systématique Cochrane 2018 a conclu que l'oxymétrie de pouls est un test hautement spécifique et modérément sensible pour la détection des cardiopathies congénitales critiques avec de très faibles taux de faux positifs. Les auteurs recommandaient ainsi l'introduction d'un dépistage systématique des cardiopathies congénitales critiques chez les nouveau-nés asymptomatiques avant la sortie de la maternité [11]. Dans notre série, la cardiopathie était simple dans 82 cas (78,1%) et complexe dans 23 autres (21,9%). Les deux principales cardiopathies congénitales diagnostiquées chez nos patients étaient la CIV isolée (n=27, 25,7%) et la CIA isolée (n=12, 11,4%). Ces résultats étaient similaires aux données de la littérature [3,8,12]. Dans une étude publiée par l'équipe de cardiolo-

gie pédiatrique de Tunis, 20,3% des cardiopathies congénitales diagnostiquées en anténatal étaient des cardiopathies complexes [13]. La cardiopathie était critique dans 58,1% des cas (n=61) dans notre cohorte. Dans la littérature, le pourcentage de cardiopathies congénitales critiques variait entre 10% à 26,3% de l'ensemble des cardiopathies diagnostiquées [8,14].

CONCLUSION :

Notre étude a démontré une prévalence élevée des cardiopathies congénitales dans notre population avec une prédominance des formes critiques. Etant donné l'insuffisance de diagnostic anténatal dans notre cohorte, les cardiopathies congénitales étaient essentiellement diagnostiquées après la naissance devant une symptomatologie clinique évocatrice. L'amélioration du diagnostic anténatal et l'instauration d'un dépistage systématique postnatal permettraient de faire un diagnostic précoce et d'optimiser la prise en charge néonatale.

REFERENCES :

- [1] Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841-9.
- [2] Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black G, MK, Li N, Keavney B. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(2):455-63.
- [3] Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine*. 2020;99(23):20593.
- [4] Olney RS, Ailes EC, Sontag MK. Detection of critical congenital heart defects: Review of contributions from prenatal and newborn screening. *Semin Perinatol*. 2015;39(3):230-7.
- [5] Abid D, Elloumi A, Abid L, Mallek S, Aloulou H, Chabchoub I, et al. Congenital heart disease in 37,294 births in Tunisia: birth prevalence and mortality rate. *Cardiol Young*. 2014;24(5):866-71.
- [6] Methlouthi J, Mahdhaoui N, Bellaleh M, Guith A, Zouari D, Ayeche H, et al. Etude de l'incidence des cardiopathies congénitales chez le nouveau-né après introduction de la saturation transcutanée dans le protocole de dépistage. *Tunisie Médicale*. 2016;94(3):231-4.
- [7] Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust*. 2012;197(3):155-9.
- [8] Zhang X, Sun Y, Zhu J, Zhu Y, Qiu L. Epidemiology, prenatal diagnosis, and neonatal

outcomes of congenital heart defects in eastern China: a hospital-based multicenter study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):416.

- [9] Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratinam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Neonatal Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(3).
- [10] Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):455–63.
- [11] Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal Trends in Survival Among Infants With Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics.* 2013;131(5):1502–8.
- [12] Msaad H, Dghim Hamzaoui M, Mahfoudhi H, Hakim K, Ouarda f. Où en est le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales en Tunisie ? *Revue Tunisienne de Cardiologie.* 2019;15(3):154–7.
- [13] Koppel RI, Druschel CM, Carter T, Goldberg BE, Mehta PN, Talwar R, et al. Effectiveness of Pulse Oximetry Screening for Congenital Heart Disease in Asymptomatic Newborns. *Pediatrics.* 2003;111(3):451–5.
- [14] Granelli W A, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejлум C, Inganas L, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *BMJ.* 2009;338(82):3037.

Apports alimentaires, statut nutritionnel et profil lipidique d'une cohorte d'enfants et d'adolescents Tunisiens diabétiques type 1 : facteurs de risque de la dyslipidémie

Dietary intake, nutritional status and blood lipid profile in a cohort of Tunisian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: risk factors of dyslipidemia

Ben Rabeah. R ^(a,b), **Toulgui. N** ^(a,b), **Mazigh. S** ^(a,b), **Missaoui. N** ^(a,b), **Atitallah. S** ^(a,b),
Yahyaoui. S ^(a,b), **Boukthir. S** ^(a,b)

^(a) Université Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

Adresse postale : 15 Rue Djebel Lakhdhar. La Rabta. 1007, Tunis - Tunisie.

Tel. : (+216) 71 56 37 09/10. Fax : (+216) 71 56 94 27

^(b) Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Service de médecine infantile C, Tunis, Tunisie

Adresse postale : N°167 Boulevard du 9-Avril 1938. 1006, Tunis - Tunisie.

Tel. : (+216) 71 260 586

Rania Ben Rabeah	rania.benrabeah@fmt.utm.tn
Sonia Mazigh	sonia.mazigh@fmt.utm.tn
Nadia Toulgui	nadia.toulgui@etudiant-fmt.utm.tn
Nada Missaoui	nada.missaoui@fmt.utm.tn
Sofien Atitallah	sofien.atitallah@fmt.utm.tn
Salem Yahyaoui	salem.yahyaoui@fmt.utm.tn
Samir Boukthir	samir.boukthir@fmt.utm.tn

Objectifs : Déterminer la prévalence de la dyslipidémie dans une cohorte d'enfants et d'adolescents diabétiques type 1 (DT1) et étudier les apports alimentaires spontanés et le statut nutritionnel de cette population afin d'identifier des facteurs de risque de la dyslipidémie.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective, longitudinale incluant des enfant-adolescents DT1. La dyslipidémie a été définie selon les guidelines de la « National Cholesterol Education Program » basées sur les données de la « National Heart Lung and Blood Institute » de 2012. Une enquête alimentaire a été réalisée. Une analyse multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs de risque de la dyslipidémie.

Résultats : Nous avons analysé les données de 112 enfants-adolescents DT1 âgés entre huit et 18 ans. La durée moyenne d'évolution du diabète était de $5 \pm 3,2$ ans. Une dénutrition a été objectivée dans 18,8% des cas. Aucun patient n'était obèse. L'équilibre glycémique était optimal, moyen et mauvais respectivement chez 21,4%, 25,9% et 52,7% des patients. La prévalence de la dyslipidémie était de 42%. La principale anomalie lipidique était l'hypertriglycéridémie isolée (49%). Nous avons identifié quatre facteurs de

Auteur correspondant :

Dr Rania Ben Rabeah

Tél. : (+216) 52 85 70 24

Email: raniabenrabeah@gmail.com / rania.benrabeah@fmt.utm.tn

Adresse postale complète : N°14 Rue Hédi Nouria, 1001, Tunis - Tunisie

risque de dyslipidémie chez l'enfant DT1 : antécédent de perturbation du bilan lipidique (ORaj=6,08 IC95%[1,00-46,50]), ration tour de taille/taille \geq 0,5 (ORaj=2,16 IC95%[1,00-10,49]), apport alimentaire journalier en lipides $>72,2\text{g}/24\text{h}$ (ORaj=4,38 IC95%[1,05-20,20]) et mauvais équilibre glycémique (ORaj=5,80 IC95%[1,00-58,78]).

Conclusion : La prévalence de la dyslipidémie dans notre cohorte était élevée. Ceci prouve l'intérêt du dépistage systématique de cette comorbidité chez les enfants et adolescents DT1.

Mots clés : Dyslipidémies, Diabète de type 1, Enfant, Adolescent, Enquête sur le régime alimentaire, Risque cardiovasculaire.

Aims : To determine the prevalence of dyslipidemia in a cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and to study food intake and nutritional status of this population in order to identify risk factors of dyslipidemia.

Methods : It was a prospective, longitudinal study including children-adolescents followed for type 1 diabetes. Dyslipidemia was defined according to the guidelines of the "National Cholesterol Education Program" based on data from the "National Heart Lung and Blood Institute" of 2012. A dietary survey was carried out. A multivariate analysis was performed to identify risk factors for dyslipidemia.

Results : We analyzed the data of 112 children-adolescents aged between eight and 18 years. Undernutrition was noted in 18.8% of cases. No patient was obese. The glycemic control was good, moderate, and poor respectively in 21.4%, 25.9% and 52.7% of the patients. The prevalence of dyslipidemia was 42%. The main lipid abnormality found was isolated hypertriglyceridemia (49%). We have identified four risk factors for dyslipidemia in children-adolescents: Previous borderline abnormalities of the lipid test (ORaj=6.08 95% CI [1.00-46.50]), Waist-to-Height Ratio ≥ 0.5 (ORaj=2.16 95% CI [1.00-10.49]), daily dietary fat intake $>72.2\text{g}/24\text{h}$ (ORaj=4.38 95% CI [1.05-20.20]) and poor glyce-mic balance (ORaj=5.80 95% CI [1.00-58.78]).

Conclusion : The prevalence of dyslipidemia in our cohort was high. This proves the importance of systematic screening of lipid test abnormalities in children and adolescents with type 1 diabetes.

Key-words : Dyslipidemia, Diabetes mellitus type 1, Child, Adolescent, Diet survey, Cardiovascular risk.

INTRODUCTION :

L'incidence du diabète de type 1 (DT1) chez l'enfant est en augmentation régulière ces dernières années [1]. Le diabète est un facteur de risque indépendant de survenue de maladies cardiovasculaires [2]. Ce risque est majoré lorsque le DT1 s'associe à une dyslipidémie [3]. La dyslipidémie est définie par un désordre du métabolisme des lipoprotéines se traduisant biologiquement par une ou plusieurs anomalies du bilan lipidique incluant les taux plas-

matiques du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), du high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) et du low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) [4]. La dyslipidémie augmente significativement le risque de maladies cardiovasculaires [5]. La présence de la dyslipidémie augmente également la fréquence et la sévérité des complications dégénératives du DT1 d'où l'importance du dépistage de la dyslipidémie chez les enfants diabétiques type 1 [6]. Cependant, les études restent divergentes quant à la place du dépistage systématique de la dyslipidémie chez l'enfant diabétique de type 1. En outre, les modalités de la prise en charge de la dyslipidémie ne sont pas bien codifiées chez cette population. La prévalence de la dyslipidémie chez l'enfant DT1 est sous-estimée dans le monde du fait de la non-pratique régulière et systématique du bilan lipidique au cours du suivi du DT1. En Tunisie, celle-ci reste méconnue. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la dyslipidémie dans une cohorte d'enfants et d'adolescents diabétiques type 1 et d'étudier les apports alimentaires spontanés et le statut nutritionnel de cette population afin d'identifier des facteurs de risque de la dyslipidémie.

PATIENTS ET METHODES :

Nous avons mené une étude prospective et longitudinale à la consultation de diabétologie pédiatrique du service de médecine infantile C de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis sur une période de neuf mois : du 1er Novembre 2019 au 29 Février 2020 et du 1er Mai 2020 au 30 Septembre 2020. Le recueil des données a été interrompu pendant les mois de Mars et Avril 2020 en raison du confinement général dans le pays à cause de la pandémie COVID19. Nous avons inclus dans l'étude tous les enfants d'âge supérieur ou égal à six ans, suivis pour un DT1 répondant aux critères diagnostiques de l'Association Américaine du Diabète (ADA) et évoluant depuis au moins un an [7]. Nous n'avons pas inclus les enfants suivis pour autre type de diabète (MODY, diabète de type 2). Nous avons exclu les patients ayant un bilan biologique incomplet, les patients sans consentement préalable et les patients perdus de vue. Une partie des données a été recueillie selon un mode transversal prospectif en interrogeant le patient et ses parents après la consultation. Les autres données ont été collectées à partir du dossier médical du patient. Les données consignées sur la fiche d'étude étaient les antécédents familiaux de DT1, DT2 et de dyslipidémie, les antécédents de décès par maladies cardiovasculaires (MCV) dans la famille à un âge précoce (soit un décès à un âge inférieur à 55 ans chez l'homme ou inférieur à 65 ans chez la femme), les antécédents périnataux de l'enfant, l'histoire alimentaire de l'enfant et son activité physique. Nous avons également mentionné les données relatives au diabète (âge de découverte, maladies associées, circonstances de découverte, traitement ...) et les antécédents de perturbations antérieures du bilan

lipidique chez le patient. Nous avons consigné sur la fiche d'étude les paramètres anthropométriques et nutritionnels mesurés (poids, taille, tour de taille) et calculés (indice de masse corporelle (IMC), rapport tour de taille/taille), la pression artérielle, le stade pubertaire, l'examen cutané (lipodystrophies, xanthomes, xanthélasmas et acanthosis nigricans), les données biologiques ainsi que le rappel alimentaire des dernières 24 heures.

1. Définition de la dyslipidémie :

La dyslipidémie a été définie selon les guidelines de la « National Cholesterol Education Program » basées sur les données de la « National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) » de 2012, comme suit [8]: CT \geq 200 mg/dl (\geq 5,17 mmol/l) quel que soit l'âge ET/OU TG \geq 100 mg/dl (\geq 1,12 mmol/l) pour les enfants d'âge inférieur à neuf ans ET/OU TG \geq 130 mg/dl (\geq 1,46 mmol/l) pour les enfants entre dix et 19 ans ET/OU HDL-c $<$ 40 mg/dl ($<$ 1,03 mmol/l) ET/OU LDL-c \geq 130 mg/dl (\geq 3,36mmol/l).

2. Evaluation de l'activité physique :

Nous avons considéré l'enfant sédentaire lorsqu'il fait moins de 20 minutes d'activité physique par jour. L'activité physique a été considérée modérée lorsqu'elle dure entre 20 et 60 minutes par jour et soutenue lorsqu'elle dure plus que 60 minutes par jour [9].

3. Evaluation de la croissance et de l'état nutritionnel :

Le poids et la taille ont été mesurés chez tous les patients inclus dans l'étude le jour de la consultation par le médecin responsable de l'étude. Le tour de taille a été mesuré par le médecin responsable de l'étude chez un patient debout, à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque, en fin d'expiration à l'aide d'un mètre ruban. Nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC) pour tous les patients inclus dans l'étude. Ce paramètre a été utilisé comme indicateur d'obésité, de surpoids et de dénutrition [10]. Nous avons également calculé, pour tous les patients inclus dans l'étude, le rapport tour de taille / taille « Waist-to-Height Ratio (WHtR) » défini par le rapport entre le tour de taille (en cm) sur la taille debout (en cm). Un rapport WHtR supérieur ou égal à 0,5 était associé significativement à un risque cardiovasculaire [11]. Les indicateurs de l'état nutritionnel (Taille et IMC) ont été exprimés en utilisant le système de classification z-score (écarts types). L'interprétation de ces données en z-score a été faite par le logiciel WHO Anthro Plus (version 3.2.2, Janvier 2011) qui est un logiciel gratuit qui se base sur les références de l'OMS de 2006 pour évaluer la croissance des enfants entre cinq ans et 19 ans. Le retard de croissance a été défini par un z-score du rapport taille/ taille attendue pour l'âge, inférieur à -2 [12]. Le surpoids et l'obésité ont été définis respectivement par un z-score de l'IMC entre 2 et 3 et un z-score de l'IMC supérieur à 3 [12]. La dénutrition a été définie selon la valeur du z-score de l'IMC : modérée lorsque z-score de l'IMC entre -3 et -2 et sévère lorsque z-score de l'IMC inférieur à -3 [12].

4. Evaluation de la Pression artérielle :

La mesure de la pression artérielle (PA) par la méthode auscultatoire, en position assise après un repos de 15 minutes par un tensiomètre manobrasard adapté à la circonférence brachiale, a été réalisée chez tous les patients inclus dans l'étude le jour de la consultation par le médecin responsable de l'étude. L'interprétation de la PA a été réalisée selon les guidelines 2017 de l'académie américaine de pédiatrie [13].

5. Evaluation de l'équilibre glycémique :

L'équilibre glycémique a été évalué par le calcul de la moyenne de l'HbA1c durant le dernier semestre de suivi. L'HbA1c a été mesurée selon la technique de la chromatographie en phase liquide à haute pression. Selon l'International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD) guidelines de 2018, un contrôle glycémique optimal est défini par une HbA1c cible $<$ 7% ou HbA1c \leq 7,5% s'il existe un risque accru de survenue d'hypoglycémie [9]. Dans notre étude, nous avons considéré l'équilibre glycémique optimal lorsque l'HbA1c \leq 7,5%, moyen lorsque l'HbA1c entre 7,6% et 9% et mauvais lorsque l'HbA1c $>$ 9%.

6. Le bilan lipidique :

L'éLe bilan lipidique comprenait le dosage du CT, TG, HDL-c et LDL-c. Les techniques utilisées étaient la méthode enzymatique colorimétrique utilisant le glycérol-phosphate oxydase et l' amino-4-phenazone pour le dosage du cholestérol et la méthode enzymatique colorimétrique utilisant la cholestérol-estérase et l' amino-4-phenazone pour le TG. Nous avons choisi de réaliser le prélèvement à jeun. Le LDL-c a été calculé selon la formule de Friedewald. L'interprétation du bilan lipidique a été faite selon les « National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) » guidelines de 2012 qui sont résumées dans le tableau 1 [8].

Tableau 1 : Interprétation du bilan lipidique selon les recommandations de « National Heart, Lung and Blood Institute » de 2012.

		Acceptable	Borderline	Élevé
CT (mmol/L)		$<$ 4,39	4,39 - 5,16	\geq 5,17
TG (mmol/L)	0-9ans	$<$ 0,84	0,84 - 1,11	\geq 1,12
	10-19ans	$<$ 1,01	1,01 - 1,45	\geq 1,46
HDL-c (mmol/L)		$>$ 1,16	1,03 - 1,16	$<$ 1,03
LDL-c (mmd/L)		$<$ 2,84	2,84 -3,35	\geq 3,36

CT : cholestérol total, TG : triglycérides, HDL-c : HDL-Cholestérol, LDL-c : LDL-Cholestérol

7. L'enquête alimentaire :

Nous avons utilisé le rappel alimentaire des dernières 24 heures pour réaliser l'enquête. Nous avons demandé aux parents et aux patients de se rappeler en un premier temps de tous les aliments consommés durant les dernières 24 heures dans un ordre chronologique sans suggestion. Pour minimiser le risque d'oublis, nous avons posé des ques-

tions directes sur la prise de sucreries, boissons gazeuses... Puis nous avons guidé l'interrogatoire par rapport à l'heure de consommation des repas, leurs origines (préparés à la maison ou bien achetés), leurs ingrédients et l'estimation des portions. Nous avons recherché par ailleurs la prise de collations et le grignotage au cours de la journée. L'analyse des données de l'enquête alimentaire a été faite par le logiciel NUTRILOG (version gratuite 2.3) avec la collaboration d'une nutritionniste. Nous avons défini le régime hypocalorique, normo-calorique et hypercalorique en fonction des objectifs des apports énergétiques totaux journaliers selon le genre, l'âge et le niveau de l'activité physique [14]. Les résultats de l'enquête alimentaire ont été comparés aux besoins nutritionnels conseillés et apports fixés par le régime Cardiovascular Health Integrated Life style Diet 1(CHILD 1) recommandé pour les enfants et les adolescents diabétiques de type 1 [14].

8. Déroulement de l'étude :

Nous avons recruté à chaque consultation un nombre de patients répondant aux critères d'inclusion. Nous avons réalisé un interrogatoire et un examen physique du patient en présence de l'un des parents afin de remplir la fiche de recueil des données. Nous avons mené une enquête alimentaire avec un rappel des dernières 24 heures. A la fin de l'entretien, nous avons expliqué au patient et ses parents les bilans à faire et nous avons insisté sur la nécessité d'une durée de jeûne de huit heures avant le prélèvement. A la consultation suivante (c'est-à-dire trois mois après la première), nous avons récupéré les résultats du bilan biologique et nous avons complété la fiche par le calcul du LDL-c. Pour les patients dyslipidémiques ou présentant un profil lipidique borderline, nous avons effectué une éducation thérapeutique, hygiéno-diététique, nous avons insisté sur l'importance de l'activité physique et nous avons demandé un bilan lipidique de contrôle pour la prochaine consultation.

9. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 21. La comparaison des moyennes sur séries indépendantes, a été faite par le test t de Student. La comparaison des pourcentages sur séries indépendantes a été effectuée par le test chi-deux de Pearson. Pour étudier les facteurs de risque associés à la dyslipidémie, nous avons réparti les patients inclus dans l'étude en deux groupes : Groupe D+ (patients ayant une dyslipidémie confirmée) et Groupe D- (patients ayant un bilan lipidique normal). La recherche des facteurs associés d'une façon statistiquement significative à la survenue d'une dyslipidémie a été effectuée en calculant l'Odds ratio (OR). Pour les variables quantitatives, nous avons établi une courbes ROC (Receiver Operating Characteristics). Après avoir vérifié que l'aire sous la courbe (Area Under the curve) est significativement supérieure à 0,50, nous avons choisi comme seuil la valeur de

la variable qui correspond au meilleur couple « sensibilité-spécificité ». Afin d'identifier les facteurs de risque liés de façon indépendante à la dyslipidémie, nous avons conduit une analyse multivariée en régression logistique. L'analyse multivariée a permis de calculer des Odds ratios ajustés (ORaj), mesurant le rôle propre de chaque facteur ou le risque. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à un $p \leq 0,05$.

RESULTATS :

Nous avons analysé les données de 112 patients. Le diagramme de flux de l'étude est représenté dans la figure 1.

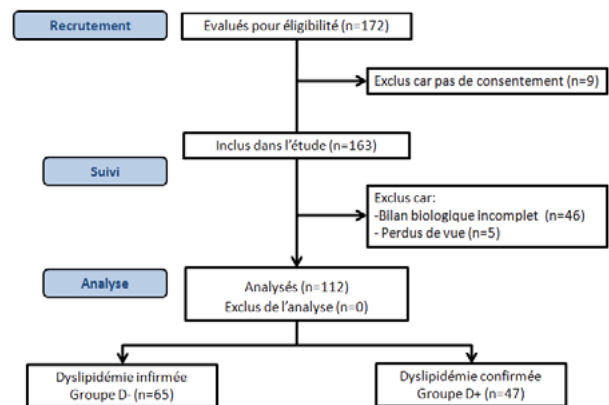


Figure 1 : Flowchart de l'étude.

L'âge moyen au moment de l'étude était de $11,2 \pm 2,8$ ans [6-18 ans] et la médiane d'âge était de 11 ans. Les adolescents [10-18 ans] représentaient 66,1% (74/112). Des antécédents familiaux de dyslipidémie et de décès par MCV à un âge précoce ont été rapportés respectivement chez 50% (56/112) et 12,5% des patients (14/112). L'allaitement maternel a été rapporté chez 99 patients (88,4%) avec une durée moyenne de $15,2 \pm 9,2$ mois [0,5-36 mois]. L'âge moyen de la diversification alimentaire était de $5,7 \pm 2,1$ mois [3-18 mois].

1. Habitudes :

- L'activité physique :

Nous avons trouvé que 43,8% (49/112) des patients étaient sédentaires. Une activité physique modérée ou soutenue a été rapportée respectivement chez 51,8% (58/112) et 4,4% (5/112). La sédentarité a été notée chez 51% (38/74) des adolescents versus 29% (11/38) des enfants ($p=0,023$).

- L'exposition aux écrans :

La durée moyenne d'exposition aux écrans d'ordinateurs, des Smartphones, des tablettes et des consoles de jeux vidéo était de $2,32 \pm 2,25$ heures par 24 heures, la durée médiane était de 1 heure 30 minutes par 24 heures. Cette durée était de $2,84 \pm 2,57$ heures chez les adolescents versus $1,14 \pm 1,13$ heures chez les enfants ($p<10^{-3}$).

2. Données relatives au diabète :

L'âge moyen de la découverte du diabète était de $6,4 \pm 3,7$ ans [1-14 ans]. La durée moyenne d'évolu-

tion du diabète était de $5 \pm 3,2$ ans [1–13 ans]. Parmi les patients étudiés, 60/112 (53,6%) avaient une durée d'évolution du diabète ≥ 5 ans. Des pathologies auto-immunes étaient associées au DT1, chez huit patients (7,1%) : la maladie coeliaque (n=5), l'hypothyroïdie auto-immune (n=1), l'hépatite auto-immune (n=1) et la maladie d'Addison (n=1). La dose quotidienne moyenne en insuline était de $0,89 \pm 0,31$ U/Kg/24 heures [0,51–1,73]. L'insuline humaine était prescrite chez 88/112 patients (78,6%) avec un schéma thérapeutique à deux injections par jour dans 32/112 (28,6%) des cas et à trois injections par jour chez 56/112 (50%) patients. Les analogues d'insuline étaient prescrits chez 24/112 patients (21,4%).

3. Évaluation de la croissance et de l'état nutritionnel de la population étudiée :

Un retard de croissance a été noté chez 6/112 (5,4%) patients dont quatre étaient suivis pour un déficit en hormone de croissance (GH) sous traitement hormonal substitutif. L'IMC moyen des patients inclus dans l'étude était de $18,65 \pm 3,53$ Kg/m² avec des extrêmes entre 10,80 et 27,70 Kg/m². Un surpoids a été noté dans 8,9% (10/112) des cas. Aucun patient n'était obèse. Une dénutrition a été objectivée chez 18,8% (21/112) des cas, elle était sévère chez quatre patients (3,6%) et modérée chez 17 patients (15,2%). Les patients qui avaient une dénutrition sévère étaient tous des adolescents de sexe masculin ayant un DT1 évoluant depuis plus de sept ans avec un mauvais équilibre glycémique, dont un avait une maladie coeliaque associée. Parmi les enfants ayant une dénutrition modérée, deux enfants avaient une maladie coeliaque et une fille avait une hépatite auto-immune sous faible dose de corticothérapie (5 mg/j de prednisone) et immunosuppresseur (Azathioprine). Le tour de taille moyen était de $67,6 \pm 9,8$ cm [51–92cm] avec une médiane à 67 cm. Le ratio tour de taille/taille (WHtR) était supérieur ou égale à 0,5 chez 54/112 (48,2%) des patients.

4. Données cliniques :

Parmi les cas analysés 44/112 (39,3%) étaient pubères. Un retard pubertaire a été objectivé chez neuf patients (8%). Une pression artérielle élevée a été retrouvée chez 11 patients (9,8%) et une HTA stade 1 a été retrouvée chez 15 patients (13,4%). Des lipodystrophies ont été retrouvées chez 41% (46/112) des patients. Par ailleurs, aucun patient n'avait un acanthosis nigricans ni de lésions cutanées secondaire à des dépôts lipidiques telle que le xanthélasma ou le xanthome cutané.

5. Équilibre glycémique :

La moyenne de l'HbA1c durant le dernier semestre de suivi était de $9,90 \pm 1,88\%$ avec des extrêmes entre 5,8% et 13,7%. L'équilibre glycémique était optimal, moyen et mauvais respectivement chez 24/112 (21,4%), 29/112 (25,9%) et 59/112 (52,7%) des patients. L'équilibre glycémique était mauvais

chez 48/74 (64,9%) des adolescents versus 11/38 (28,9%) des enfants ($p < 10^{-3}$; OR=4,53 IC95% [1,94–10,58]).

6. Bilan lipidique :

Des perturbations antérieures du bilan lipidique ont été notées chez 12/112 (10,7%) des patients inclus dans l'étude. Ces perturbations étaient borderline et elles se sont corrigées spontanément dans les bilans ultérieurs dans tous les cas. Une hypertriglycéridémie a été notée chez 36/112 (32,2%) patients, dont 28/36 (78%) avaient un mauvais équilibre glycémique ($p < 10^{-3}$; OR=5,08 IC95% [2,05–12,60]). La répartition des patients en fonction du résultat du bilan lipidique est résumée dans la figure 2.

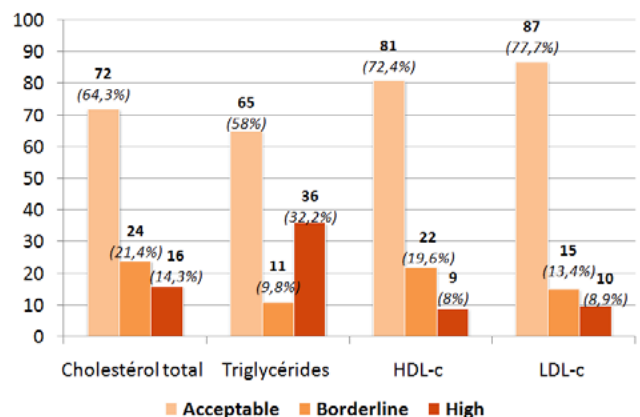


Figure 2 : Répartition des patients en fonction du résultat du bilan lipidique.

Le taux moyen des TG était de $0,8 \pm 0,3$ mmol/L dans le groupe des enfants et de $1,1 \pm 0,6$ mmol/L chez les adolescents ($p=0,004$). Le taux moyen du CT était de $3,8 \pm 0,6$ mmol/L dans le groupe des enfants et de $4,3 \pm 0,8$ mmol/L chez les adolescents ($p < 10^{-3}$). Le taux moyen du CT chez les filles était de $4,5 \pm 0,8$ mmol/L et chez les garçons de $3,7 \pm 0,6$ mmol/L ($p < 10^{-3}$).

7. Autres données biologiques :

Le résultat de la microalbuminurie de 24 heures a été fourni par 103 patients dont six (5,8%) avaient une microalbuminurie positive. Une élévation des transaminases inférieure à deux fois la normale et entre deux et cinq fois la normale, a été notée respectivement chez 7/112 (6,3%) et 5/112 (4,5%) patients. Les hépatites virales ont été éliminées chez tous les patients. Le diagnostic de maladie coeliaque a été confirmé chez une fille. Les marqueurs immunologiques de l'hépatite auto-immune étaient positifs à des taux non significatifs chez deux malades. La stéatose hépatique a été retenue chez les autres patients comme diagnostic s'attente.

8. Prévalence de la dyslipidémie dans notre cohorte :

La dyslipidémie a été objectivée chez 47/112 (42%) patients (Figure 1). Les trois principales anomalies lipidiques étaient l'hypertriglycéridémie isolée, l'association de l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie totale et l'hypercholestérolémie totale isolée, présentes respectivement chez 23/47 (49%) des patients, 6/47 (13%) des patients et 5/47 (11%)

des patients. Les anomalies lipidiques retrouvées sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Répartition des patients ayant une dyslipidémie selon les anomalies lipidiques retrouvées.

Anomalies du bilan lipidique	N (%)
Hypertriglycéridémie isolée	23 (49%)
Hypertriglycéridémie + Hypercholestérolémie totale	6 (13%)
Hypercholestérolémie totale isolée .	5 (11%)
Hyper LDL-c + Hypo HDL-c	4 (9%)
Hyper TG + Hyper CT + Hyper LDL-c	4 (9%)
Hypo HDL-c isolée	2 (4%)
Hyper TG + Hypo HDL-c	1 (2%)
Hyper TG + Hyper LDL-c + Hypo HDL-c	1 (2%)
Hyper TG + Hyper CT + Hyper LDL-c + Hypo HDL-c	1 (2%)
Total	47 (100%)

Hyper CT : hypercholestérolémie totale, HyperTG: hypertriglycéridémie, Hypo HDL-c : hypo HDL cholestérolémie, Hyper LDL-c : hyper LDL cholestérolémie

9. Résultats de l'enquête alimentaire :

Le rappel alimentaire des dernières 24 heures a été interprété chez 87 patients. Pour les autres patients, le recueil des apports alimentaires était insuffisant et incomplet. L'enquête alimentaire a été interprétée chez 37/47 (79%) patients du groupe D+ et 50/65 (77%) patients du groupe D-. Parmi les patients interrogés, 70/87 (80%) consommaient trois repas par jour et 48/87 (55%) consommaient des sucreries (miel, pâte de sésame, gâteaux, biscuits, sodas, bonbons, chocolats, jus industriels...). Le grignotage a été rapporté par 45/87 (52%) patients. La consommation de fast-foods dans la journée a été rapportée par 18/87 (21%) patients. Le reste des patients consommaient le plat familial. L'apport énergétique total (AET) journalier moyen dans notre cohorte était de 1872,2 ± 468,6 Kcal. Dans le groupe D+, il était de 1887,7 ± 478,6 Kcal versus 1856,6 ± 458,7 Kcal dans le groupe D- (p=0,830). Dans le groupe D+, le régime était hypocalorique, normocalorique et hypercalorique respectivement chez neuf (24%), 18 (49%) et dix (27%) patients. Dans le groupe D-, le régime était hypocalorique, normocalorique et hypercalorique respectivement chez 11 (22%), 26 (52%) et 13 (26%) patients. L'apport alimentaire spontané moyen en fibres dans notre cohorte était de 23,9 ± 9,5 g/24 heures. Dans le groupe D+, il était de 24,7 ± 9,1 g versus 24,8 ± 8,6 g dans le groupe D- (p=0,994). Dans l'étude des macronutriments, la moyenne du pourcentage des lipides de l'AET était de 39,5% ± 8,3% dans le groupe D+ versus 31,3% ± 5,4% dans le groupe D- (p<10-3). Le tableau 3 résume l'apport alimentaire spontané journalier en macronutriments dans les deux groupes D+ et D-. Dans le groupe D+, le pourcentage des lipides de l'AET était supérieur à 30% chez 22/37 (59%) patients versus 23/50 (46%) patients dans le groupe D- (p=0,214).

Tableau 3 : Apport alimentaire spontané journalier en macronutriments chez les patients inclus dans l'étude selon le profil lipidique (D+ /D-).

Macronutriments	Groupe D+	Groupe D-	p
Apport moyen/24 H (g)	71,5 ± 16,3	72,7 ± 22	0,839
Pourcentage moyen des protides de l'AET(%)	15,6 ± 3,5	15,8 ± 3,6	0,839
Apport moyen/24 H (g)	197,2 ± 61	219,7 ± 75,7	0,299
Pourcentage moyen des glucides de l'AET (%)	41,8 ± 8	49,7 ± 5,7	<10-3
Pourcentage moyen des glucides simples de l'AET (%)	12,2 ± 6,6	11,7 ± 4,2	0,778
Apport moyen/24 H (g)	83,6 ± 30,9	65 ± 19,9	0,020
Pourcentage moyen des lipides de l'AET	39,5 ± 8,3	31,3 ± 5,4	<10-3
Pourcentage moyen des AGS de l'AET (%)	9,9 ± 2,2	8,7 ± 3,3	0,171
Pourcentage moyen des AGMI de l'AET (%)	17,7 ± 6,1	12,2 ± 3,8	<10-3
Pourcentage moyen des AGPI de l'AET (%)	7,3 ± 3,2	5,5 ± 2,7	0,052
Taux moyen de cholestérol/24 H (mg)	292,6 ± 172,7	260,2 ± 191,4	0,568

Protides, G : Glucides, L : Lipides, AGS : Acides gras saturés, AGMI : Acides gras mono saturés, AGPI : Acides gras poly insaturés, AET : Apport énergétique total

La distribution des deux groupes selon les pourcentages des macronutriments de l'apport énergétique total est résumée dans la figure 3.

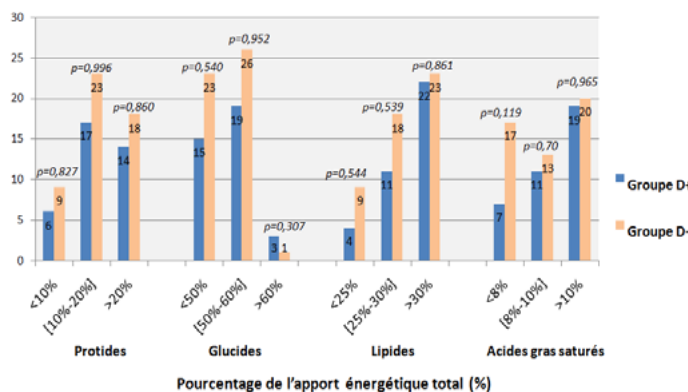


Figure 3 : Distribution des patients selon le profil lipidique D+/D- et les pourcentages des macronutriments de l'apport énergétique total.

Nous avons recherché une valeur seuil pour l'apport journalier en lipides en établissant une courbe ROC comme le montre la figure 4.

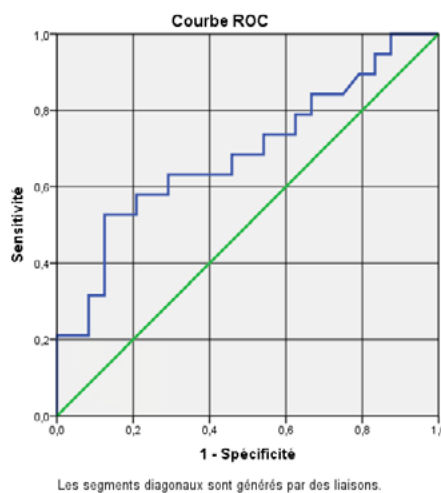


Figure 4 : Courbe ROC de l'apport journalier en lipides en g/24h.

L'aire sous la courbe était de 0,688, IC95% [0,523-0,852]. Elle était significativement > 0,50 (p=0,037). Nous avons choisi comme seuil la valeur de la variable qui correspondait au meilleur couple « sensibilité-spécificité ». Ainsi nous avons considéré la valeur seuil de 72,2 g de lipides/ jour. Dans le groupe D+, 26/37 (70%) patients avaient un apport journalier en lipides supérieur à 72,2 g/24h versus 12/50 (24%) dans le groupe D- (p<10⁻³; OR=7,48 IC95% [2,87-19,5]). Nous avons calculé la sensibilité et la spécificité de la valeur seuil choisie dans notre échantillon, elles étaient respectivement de 70,27% et 76%.

10. Facteurs de risque de la dyslipidémie :

Les résultats de l'étude univariée sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Répartition des patients inclus dans l'étude selon les caractéristiques épidémiologiques et le profil lipidique (D+ /D-).

Paramètres	Groupe D+ N=47 (%)	Groupe D- N=65 (%)	p	OR IC 95%
Age moyen au moment de l'étude (ans)	11,6 ± 2,8 [6-16ans]	10,9 ± 2,8 [6-18ans]	0,266	-
Tranche d'âge				
Enfants (<10 ans)	13	25		
Adolescents [10 - 18 ans]	34	40	0,233	-
Genre				
Garçons	18	32		
Filles	29	33	0,251	-
Antécédents familiaux de				
Diabète de type 1	10 (21)	15 (23)	0,821	-
Diabète de type 2	28 (60)	37 (57)	0,779	-
Dyslipidémie	22 (47)	34 (52)	0,566	-
Décès précoce par MCV	7 (15)	7 (11)	0,515	-
Antécédents personnels de				
RCIU	3 (6)	0 (0)	0,071	-
Macrosomie	4 (9)	3 (5)	0,451	-
Prématurité	3 (6)	1 (2)	0,307	-
Perturbation antérieure du bilan lipidique	10 (21)	2 (3)	0,001	10,50 [2,16-50,93]
Histoire alimentaire				
Allaitement maternel (AM)	38 (81)	53	0,035	0,27 [0,08-0,96]
Durée moyenne d'AM (mois)	15,1 ± 9,3	15,2 ± 9,3	0,959	-
Age moyen de la diversification alimentaire (mois)	5,5 ± 1,8	5,95 ± 2,3	0,266	-
Diversification alimentaire précoce	6 (13)	5 (8)	0,942	-
Diversification alimentaire tardive	16 (34)	12 (18)	0,912	-
Age moyen d'introduction des farines (mois)	7,3 ± 4,4	7,9 ± 4,1	0,407	-
Habitudes				
Sédentarité	22 (47)	27 (42)	0,579	-
Durée moyenne d'exposition aux écrans* eg heures / 24 heures	3,2 ± 2,9	1,7 ± 1,6	0,002	-
Données relatives au diabète				
Age moyen de découverte du diabète (ans)	7,1 ± 3,9	5,9 ± 3,5	0,125	-
Durée moyenne d'évolution du diabète (ans)	4,8 ± 3,6	5 ± 3	0,471	-
Durée d'évolution du diabète ≥5 ans	22 (47)	38 (58)	0,222	-
Données relatives à l'insulinothérapie				
Dose quotidienne moyenne en insuline (U/Kg/24 heures)	0,9 ± 0,4 [0,5 - 1,7]	0,8 ± 0,3 [0,3 - 1,7]	0,058	-
Insuline humaine schéma deux injections	19 (40)	13 (20)	0,018	2,71 [1,17-6,29]
Insuline humaine schéma trois injections	18 (38)	38 (58)	0,035	0,44 [0,20-0,95]
Analogues d'insuline	10 (21)	14 (22)	0,973	-
Statut nutritionnel au moment de l'étude				
IMC moyen (Kg/m2)	18,8 ± 4,1 [10,8-27,3]	18,5 ± 3,1 [10,8-27,7]	0,653	-
Dénutrition sévère	3 (6)	1 (2)	0,307	-
Dénutrition modérée	7 (15)	10 (15)	0,508	-
Etat nutritionnel normal	31/47 (66)	50 (77)	0,208	-
Surpoids	6 (13)	4 (6)	0,316	-
Tour de taille moyen (cm)	69,4 ± 10 [55-92]	66,3 ± 9,4 [51-88]	0,089	-
Ratio tour de taille/taille ≥0,5cm	29 (62)	25 (38)	0,015	2,57 [1,19-5,57]
Données cliniques au moment de l'étude				
PA normale	34 (72)	52 (80)	0,371	-
PA élevée	5 (11)	6 (9)	0,990	-
HTA stade 1	8 (17)	7 (11)	0,404	-
Patients pubères	18 (38)	26 (40)	0,855	-

Données biologiques au moment de l'étude				
Le taux moyen de l'HbA1c (%)	10,9 ± 1,8 [6,4-13,7]	9,4 ± 1,7 [5,8-12,5]	<10⁻³	-
Optimal	7 (15)	17 (26)	0,164	-
Equilibre glycémique Moyen	8 (17)	21 (32)	0,068	-
Mauvais	32 (68)	27 (42)	0,005	3,01 [1,37-6,59]
Microalbuminurie positive	3 (6)	3 (5)	0,692	-
Taux moyen des ASAT (UI/l)	36,3 ± 34,9 [11-173]	27,5 ± 15,7 [9-71,6]	<10⁻³	-
Taux moyen des ALAT (UI/l)	36,7 ± 34,7 [10,5-189]	24 ± 14,8 [6-63,2]	<10⁻³	-
Transaminases élevées	10 (21)	2 (3)	0,003	8,51 [1,77-40,97]
Taux moyen du CT (mmol/l)	4,6 ± 0,9 [2,6-5,9]	3,8 ± 0,6 [2,6-4,9]	<10⁻³	-
Taux moyen de TG (mmol/l)	1,5 ± 0,5 [0,6-2,9]	0,7 ± 0,2 [0,4-1,3]	<10⁻³	-
Taux moyen de l'HDL-c (mmol/l)	1,2 ± 0,3 [0,4-1,8]	1,6 ± 0,3 [1,1-2,6]	<10⁻³	-
Taux moyen de l'LDL-c (g/l)	1,1 ± 0,4 [0,3-1,8]	0,8 ± 0,2 [0,4-1,3]	<10⁻³	-

*écrans d'ordinateurs, Smartphones, tablette, console de jeux vidéo

Les facteurs liés de façon directe et indépendante à la dyslipidémie, relevés à l'étude multivariée étaient : une perturbation antérieure du bilan lipidique du patient (p=0,028 ; ORaj IC95% :6,08 [1,00-46,50]), WHtR ≥ 0,5 (p=0,034 ; ORaj IC95% : 2,16 [1,00-10,49]), un apport journalier en lipides > 72,2 g/24h (p=0,05 ; ORaj IC95%:4,38 [1,05-20,20]) et un mauvais équilibre glycémique (p=0,036 ; ORaj IC95%:5,80 [1,00-58,78]).

DISCUSSION :

La prévalence de la dyslipidémie chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1 était de 42% dans notre étude. Les principales anomalies lipidiques observées étaient l'hypertriglycéridémie isolée (49%), l'association de l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie totale (13%) et l'hypercholestérolémie totale isolée (11%). Les facteurs de risque de dyslipidémie étaient l'antécédent de perturbation antérieure du bilan lipidique, un WHtR ≥ 0,5, un apport journalier en lipides > 72,2g/24h et le mauvais équilibre glycémique. A notre connaissance, notre étude est la première en Tunisie, qui a étudié la prévalence de la dyslipidémie et les facteurs de risque de sa survenue chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1. Notre étude était prospective longitudinale avec un recueil des données se rapportant au mode de vie des enfants et adolescents diabétiques de type 1 (l'activité physique, l'exposition aux écrans). Cependant, notre étude présente certaines limites. La principale limite était en rapport avec l'enquête alimentaire. En effet, bien que le rappel alimentaire des dernières 24 heures semble être le plus facile à reproduire à l'échelle de notre étude, celui-ci ne constitue pas le meilleur type des enquêtes alimentaires puisque qu'il se base sur l'évaluation des apports alimentaires sur une période précise et non pas sur l'évaluation des habitudes alimentaires du patient. De plus, le recueil des apports alimentaires, était incomplet chez certains patients car les parents étaient réticents et refusaient de prolonger l'entretien pour des raisons sanitaires. Néanmoins, notre approche dans le recueil des données était basée sur l'étude de l'alimentation dans sa globalité et non pas sur l'étude de la consommation isolée des aliments susceptibles de modifier le profil lipidique. Nous avons collaboré avec des nutritionnistes habilités à faire une évaluation personnalisée et individualisée des apports énergétiques.

1. Prévalence de la dyslipidémie chez les enfants et les adolescents diabétiques de type :

Dans notre étude, la prévalence de la dyslipidémie chez les enfants et adolescents DT1 était de 42%. En effet, la prévalence de la dyslipidémie en médecine infantile est en nette progression dans le monde [15,16]. Cependant celle-ci reste peu étudiée [17,18]. Dans une étude égyptienne, les auteurs ont montré que la prévalence de la dyslipidémie dans le groupe des patients ayant un diabète de type 1, âgés entre neuf et 16 ans était de 65%. En revanche, cette prévalence était significativement plus faible (28,2%) dans le groupe des témoins de même âge indemnes de DT1 ($p < 10^{-3}$) [19]. Dans le monde cette prévalence était variable selon les études entre 3,8 % et 72,5% [17-21]. Cette variabilité pourrait être expliquée par la différence entre les modes de vie des enfants selon les pays (activité sportive, sédentarité, tabagisme), leurs habitudes alimentaires, le niveau du contrôle glycémique ainsi que la prédisposition génétique. L'hyper TG, qu'elle soit isolée ou associée à d'autres anomalies lipidiques, était l'anomalie lipidique plus fréquente dans notre étude présente chez 77% des enfants et adolescents diabétiques dyslipidémiques. Le mauvais contrôle glycémique pourrait expliquer la fréquence de l'hyper TG dans notre série. En effet nous avons trouvé que 78% des patients présentant une hyper TG avaient un mauvais contrôle glycémique ($p < 10^{-3}$). Cette constatation est expliquée sur le plan physiopathologique par le fait que le diabète déséquilibré est associé à un défaut d'activation de la lipoprotéine lipase (LPL) provoquant par conséquent une hyper TG [22]. Par ailleurs, bien que le DT1 soit définie comme une pathologie auto-immune, il a été démontré qu'il y a aussi une part d'insulinorésistance [23]. Celle-ci agit sur le plan physiopathologique par plusieurs mécanismes pour augmenter le taux des very low density lipoprotein (VLDL), qui sont les lipoprotéines les plus riches en TG [24].

2. Facteurs de risque de la dyslipidémie chez les enfants et les adolescents diabétiques de type 1 :

- Age :

Dans notre étude, nous avons trouvé que les taux moyens de CT et de TG étaient significativement plus élevés chez les adolescents. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les adolescents sont à risque d'échapper au contrôle parental et d'être influencé par leurs pairs dans le choix de l'alimentation et ils consomment souvent des fast-foods en dehors de la maison. Ceci a été démontré dans notre étude puisque 21% des patients interrogés mangeaient en dehors de la maison.

- Genre :

Les données concernant la relation entre le genre et la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 1 sont controversées. Certains papiers, tout comme notre étude, n'ont pas rapporté de lien statistiquement significatif entre le genre et la survenue de dyslipidémie [21,25]. D'autres études ont trouvé que le sexe féminin était un facteur de risque de

survenue de la dyslipidémie chez l'enfant DT1 [26]. Dans notre étude, nous avons constaté que le taux moyen de CT était significativement plus élevé chez les filles que chez les garçons. Cette constatation pourrait être expliquée par les facteurs environnementaux liés au mode de vie et aux habitudes alimentaires des filles.

- Antécédent de perturbation antérieure du bilan lipidique :

Dans notre étude, nous avons trouvé que les perturbations antérieures du bilan lipidique multipliaient le risque de survenue d'une dyslipidémie chez l'enfant et l'adolescent DT1 par six. En effet, dans notre étude, des perturbations antérieures du bilan lipidique ont été notées dans 10,7% des cas. Elles étaient borderline et se sont corrigées spontanément dans tous les cas dans les bilans ultérieurs. Ce résultat est expliqué par l'hypothèse qu'un meilleur contrôle de la glycémie, une alimentation saine et une meilleure hygiène de vie pourront à eux seuls normaliser le bilan lipidique. Au fait, Shah et al ont montré à travers leur suivi de l'évolution du profil lipidique des diabétiques de type 1 sur sept ans, que l'équilibre glycémique était un facteur modifiable et indépendant de la variation du profil lipidique à travers le temps [27].

- Allaitement maternel :

Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre l'absence de l'allaitement maternel et la survenue de la dyslipidémie. Une revue systématique de la littérature a montré que les enfants allaités au sein avaient un risque moins important d'être obèse ou en surpoids que les enfants non allaités au sein [50]. Donc l'allaitement maternel est un facteur potentiellement protecteur contre l'obésité et le surpoids chez l'enfant et par conséquent, il pourrait être protecteur contre la dyslipidémie. Une étude de cohorte en Chine a montré qu'un allaitement maternel exclusif durant les trois premiers mois de vie était corrélé à un meilleur profil lipidique à l'âge de 17 ans avec un taux significativement moins élevé en CT et en LDL-c [28]. En effet, certaines hypothèses suggèrent l'implication de l'allaitement maternel dans la modification de l'expression génétique de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol [28].

- Exposition aux écrans :

Dans l'étude univariée, l'exposition aux écrans des ordinateurs, des Smartphones, des tablettes et des consoles de jeux vidéo, avait un lien statistiquement significatif avec la dyslipidémie ($p = 0,002$). Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'exposition aux écrans de façon prolongée favorisait la sédentarité et les mauvaises habitudes alimentaires, qui ont pour conséquence l'apparition de l'obésité, l'aggravation du déséquilibre du diabète et l'augmentation de l'insulinorésistance. Dans une étude longitudinale qui a évalué l'impact de la sédentarité sur la modification du bilan lipidique entre l'âge de huit et dix ans puis entre l'âge de dix et 12 ans, les auteurs ont montré que chaque heure supplé-

mentaire passée devant l'écran de télévision était associée à une augmentation de 7% du taux de TG et une diminution de 2,6% du taux de l'HDL-c [29].

- Activité physique :

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de liaison statistiquement significative entre la sédentarité définie par une durée d'activité physique inférieure à 20 minutes par 24 heures et la dyslipidémie. En revanche, dans l'étude de Mona et al, la prévalence de la sédentarité chez les patients ayant une dyslipidémie était significativement plus élevée que dans le groupe des non dyslipidémiques. Dans cette étude le patient était considéré sédentaire s'il ne pratiquait aucune activité physique. Cette différence entre les études pourrait être expliquée d'une part par la variation de la définition du niveau d'activité physique d'un auteur à un autre, et d'autre part par la tendance des parents à donner des réponses complaisantes en surestimant le temps passé par leurs enfants en activité. Selon les données de la littérature, l'activité physique chez le patient diabétique améliorait l'équilibre glycémique, diminuait les besoins en insuline et améliorait le profil lipidique (diminution du CT, TG, LDL-c et augmentation de l'HDL-c) [14]. Dans une étude grecque menée sur des enfants dyslipidémiques âgés entre trois et 14 ans, l'augmentation de nombre d'heures d'activité physique par semaine était significativement associée à une diminution du taux de TG [15].

- Etat nutritionnel :

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de lien statistiquement significatif entre le statut nutritionnel et la dyslipidémie. Certaines études ont montré que l'obésité et le surpoids chez les enfants diabétiques de type 1 étaient associés à un taux plus élevé de TG et LDL-c et un taux moins élevé d'HDL-c [30]. L'obésité est incriminée dans l'insulinorésistance et le déséquilibre du diabète [31].

- Ratio Tour de taille sur Taille :

Un ratio tour de taille/ taille $\geq 0,5$ était un facteur de risque de survenue de la dyslipidémie chez les enfants diabétiques type 1. Dans la littérature, le WHtR était un meilleur témoin de l'obésité abdominale que le BMI. Par ailleurs, un WHtR $\geq 0,5$ était associé significativement à un risque cardiovasculaire plus important [11]. Dans la troisième National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) les sujets ayant un WHtR $> 0,65$ avaient un risque de mortalité avant l'âge de 55 ans, 1,39 fois plus élevé que ceux ayant un WHtR $< 0,5$ [32]. Shah et al ont étudié l'évolution de la dyslipidémie chez 1478 enfants diabétiques de type 1 sur une période de sept ans et ont retenu que WHtR était un facteur de risque indépendant de perturbation et d'aggravation du bilan lipidique. Ils ont démontré qu'une augmentation de 0,1 de ce ratio, augmentait le risque d'aggravation de l'HDL-c de 1,64 et le risque d'aggravation du CT, TG et LDL-c de 1,81 [27]. Cette association pourrait être expliquée par le rôle de l'obésité

abdominale dans le syndrome métabolique et l'insulinorésistance chez le diabétique de type 1 [31].

- Enquête alimentaire :

Dans notre étude, 80% des patients prenaient trois repas par jour. Dans la littérature, le nombre de repas par jour était important dans l'évaluation du profil lipidique. Le saut de repas était corrélé à un mauvais profil lipidique et à une augmentation de l'incidence de l'obésité chez l'enfant [15]. Dans le groupe D+, le pourcentage de lipide de l'apport énergétique total (AET) était supérieur à 30% et le pourcentage des AGS de l'apport énergétique total (AET) était supérieur à 10% respectivement chez 16 et dix patients. Ces apports ne sont pas conformes aux recommandations. En effet selon les données de la littérature, il est recommandé d'avoir un pourcentage des lipides entre 25% et 30% de l'AET et un pourcentage d'acide gras saturés (AGS) entre 8% et 10% de l'AET.

- Apport journalier en lipides en grammes/24h:

Dans notre étude, nous avons déterminé une valeur seuil de 72,2 g/24h pour l'apport journalier en lipides. Ce seuil avait une sensibilité de 70,27% et une spécificité de 76%. Un apport journalier en lipides supérieur à 72,2 g/24h chez des enfants diabétiques de type 1, multipliait de risque de dyslipidémie par 4,38. Ce facteur n'a pas été étudié dans la littérature.

- Equilibre glycémique :

Dans notre étude, un mauvais équilibre glycémique était significativement plus fréquent chez les adolescents. Nos résultats étaient concordants avec la littérature. Il a été noté que plus que 75% des adolescents étaient incapables d'atteindre un taux d'HbA1c < 53 mmol/L (HbA1c $< 7\%$) [30]. Ceci pourrait être expliqué par le changement hormonal et psychique durant la période de l'adolescence. En effet, la transition vers l'âge adulte, fait que l'adolescent est de plus en plus autonome dans la prise en charge de son diabète, son traitement et son alimentation [25]. Dans notre étude, le mauvais équilibre glycémique multipliait le risque de survenue de dyslipidémie par 5,80 chez les enfants et adolescents diabétiques de type 1. Ce qui rejoint le résultat d'une étude Turque qui a trouvé un lien statistiquement significatif entre le mauvais équilibre glycémique et la dyslipidémie chez des patients diabétiques de type 1 âgés entre trois et 18 ans [21].

Macedoni et al ont trouvé un lien statistiquement significatif entre le mauvais équilibre glycémique chez les enfants diabétiques de type 1 et le taux élevé d'LDL-c [33]. L'étude multicentrique SEARCH a montré également qu'un mauvais taux d'HbA1c était un facteur prédictif indépendant de survenue de la dyslipidémie [27].

- Cytolyse hépatique :

Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre la cytolysé hépatique et la dyslipidémie. Par ailleurs, le taux moyen des transaminases était significativement plus élevé dans le groupe D+. Nous pourrions expliquer ce lien par l'association de la dyslipidémie à la stéatose hépatique qui entraîne une cytolysé. Cependant, un taux de transaminases élevé chez un enfant diabétique doit

faire éliminer tout d'abord les hépatites virales puis d'autres affections comme la maladie coeliaque, l'hépatite auto-immune ... avant de retenir le diagnostic de stéatose hépatique. Dans notre cohorte, la stéatose hépatique a été retenue chez neuf patients comme diagnostic s'attente. Dans une étude menée au Mexique, un taux pathologique d'ALAT était corrélé à la perturbation du bilan lipidique (augmentation en TG, en LDL-c et une diminution en HDL-c) et a été retenu comme facteur de risque de survenue de la dyslipidémie chez des enfants âgés entre deux et dix ans. Selon cette étude La dyslipidémie était 2,24 fois plus élevée chez les sujets ayant un taux d'ALAT pathologique [34].

- Prise en charge de la dyslipidémie :

Dans notre étude, nous avons fait une éducation thérapeutique, diététique pour les patients présentant une dyslipidémie ou un profil lipidique borderline. Nous avons insisté par ailleurs sur l'intérêt de la lutte contre l'obésité et la sédentarité et nous avons demandé un bilan lipidique de contrôle pour la prochaine consultation. Dans la littérature, les recommandations de la prise en charge de la dyslipidémie chez les patients diabétiques de type 1 suggèrent les mesures hygiéno-diététiques comme traitement de première intention. Ce n'est qu'après l'échec de ces mesures que le traitement pharmacologique prend sa place.

CONCLUSION :

La prévalence de la dyslipidémie dans notre cohorte était élevée. D'après les données de la littérature, la prévalence de la dyslipidémie chez l'enfant et l'adolescent diabétiques de type 1 était variable selon les études. Plusieurs facteurs de risque ont été rapportés comme le mauvais équilibre glycémique, la puberté, l'obésité... Dans notre étude, nous avons retrouvé quatre facteurs de risque de la survenue de dyslipidémie : l'antécédent de perturbation antérieure du bilan lipidique, un WHtR $\geq 0,5$, un apport journalier en lipides $> 72,2g/24h$ et le mauvais équilibre glycémique. Nous avons réalisé une enquête alimentaire pour déterminer les apports alimentaires spontanés des enfants et adolescents diabétiques type 1. Nous avons relevé plusieurs anomalies dans l'alimentation et l'hygiène de vie de notre population, notamment une fréquence élevée de la sédentarité. A la lumière de nos résultats et de ceux de la littérature, nous recommandons de reconduire l'éducation diététique de l'enfant et l'adolescent diabétique type 1 à chaque consultation et réaliser des enquêtes alimentaires en collaboration avec les nutritionnistes pour relever les insuffisances dans le régime alimentaire des enfants et des adolescents diabétiques en insistant sur la réduction des apports lipidiques chez ceux présentant une dyslipidémie ou un profil lipidique borderline. Nous recommandons également d'optimiser la prise en charge diététique et pharmacologique (insuline) du diabète pour améliorer

l'équilibre glycémique et d'insister sur l'importance de l'activité physique dans la prise en charge de l'enfant et l'adolescent diabétique pour améliorer le contrôle métabolique de la maladie et lutter contre la dyslipidémie.

REFERENCES :

- [1] Stedman M, Lunt M, Davies M, Livingston M, Duff C, Fryer A, et al. Cost of hospital treatment of type 1 diabetes (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM) compared to the non-diabetes population: a detailed economic evaluation. *BMJ Open* 2020;10:e033231.
- [2] Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison With the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes*. 2019;68:409-19.
- [3] McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117:1216-27.
- [4] Peterson AL, McBride PE. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ* 2012;111:274-81.
- [5] Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5163-70.
- [6] Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abali S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:20-6.
- [7] Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2016;164:542-52.
- [8] King K, Macken A, Blake O, O'Gorman CS. Cholesterol screening and statin use in children: a literature review. *Ir J Med Sci* 2019;188:179-88.
- [9] Donovan A, Finner N, O'Connor C, Quinn A, O'Gorman CS. Review of cardiometabolic risk factors in a cohort of paediatric type 1 diabetes-mellitus patients. *Ir J Med Sci* 2017;186:427-32.
- [10] Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cutoffs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335:194.
- [11] Yoo E-G. Waist-to-height ratio as a screening tool for obesity and cardiometabolic risk. *Korean J Pediatr* 2016;59:425-31.

- [12] Saha KK, Frongillo EA, Alam DS, Arifeen SE, Persson LA, Rasmussen KM. Use of the new World Health Organization child growth standards to describe longitudinal growth of breastfed rural Bangladeshi infants and young children. *Food Nutr Bull* 2009;30:137-44.
- [13] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140.
- [14] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128:S213-56.
- [15] Lampropoulou M, Chaini M, Rigopoulos N, Evangelidou A, Papadopoulou-Legbelou K, Koutelidakis AE. Association Between Serum Lipid Levels in Greek Children with Dyslipidemia and Mediterranean Diet Adherence, Dietary Habits, Lifestyle and Family Socioeconomic Factors. *Nutrients* 2020;12.
- [16] Cao J, Zhang L, Li J, Sun L, Liu S, Zhang J, et al. Pubertal maturation and weight status are associated with dyslipidemia among children and adolescents in Northwest China. *Sci Rep* 2020;10:163-44.
- [17] Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori API, Noronha RM de, Monte O, et al. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59:215-9.
- [18] Bauman CD, Bauman JM, Mourão DM, Pinho L de, Brito MFSF, Carneiro ALG, et al. Dyslipidemia prevalence in adolescents in public schools. *Rev Bras Enferm* 2020;73:e20180523.
- [19] Mona HM, Sahar SA, Hend SM, Nanees A-WA. Dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: Relation to diabetes duration, glycemic control, body habitus, dietary intake and other epidemiological risk factors. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 2015;63:63-8.
- [20] Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, Mehta SN, Hathway JM, Bethin KE, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol* 2016;53:271-7.
- [21] Bulut T, Demirel F, Metin A. The prevalence of dyslipidemia and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:181-7.
- [22] Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020;41:99-109c.
- [23] Teixeira MM, Diniz M de FHS, Reis JS, Ferrari TCA, de Castro MGB, Teixeira BP, et al. Insulin resistance and associated factors in patients with Type 1 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:131.

Coarctation de l'aorte à révélation néonatale en réanimation pédiatrique

neonatal Coarctation of the aorta in pediatric intensive care unit

Borgi. A ^(1,2), **Merhben. I** ^(1,2), **Louati. A** ^(1,2), **Ghedira. F** ^(1,3), **Menif. K** ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Bechir Hamza de Tunis, service de réanimation pédiatrique polyvalente.

⁽³⁾ Hôpital La Rabta, Service de chirurgie cardio-vasculaire.

Introduction : La coarctation de l'aorte (CoA) représente la troisième cardiopathie congénitale non-cyanogène chez le nouveau-né. La forme à révélation néonatale constitue une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Méthodes : Notre étude était rétrospective, descriptive et longitudinale. Elle a été réalisée dans le service de réanimation pédiatrique polyvalente de l'hôpital d'enfants Bechir hamza de Tunis sur une période de 17 ans, allant du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2021.

Nous avons inclus les nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours ayant une CoA confirmée, associée ou non à une autre malformation cardiaque.

Résultats : Nous avons colligé 58 patients avec un âge moyen de $11,9 \pm 7,3$ jours. La sex-ratio était de 1,9. Un diagnostic prénatal était réalisé dans 4 cas (7%). L'âge moyen de début de la symptomatologie était de 6 ± 4 jours. Les signes les plus fréquents étaient la dyspnée (90%), l'essoufflement lors des biberons (57%) et la cyanose (59%).

L'âge moyen de diagnostic était de $9,7 \pm 5,3$ jours. Vingt-quatre nouveau-nés (41%) avaient une coarctation simple. En réanimation, les signes les plus fréquents étaient la polypnée (67%), la tachycardie (26%) et l'hypoxie (92%). Le recours aux drogues vasoactives était nécessaire en préopératoire chez 60% des cas et en post opératoire chez 79% des patients.

Quarante-neuf patients (85%) ont été opérés. La durée moyenne d'hospitalisation était de $14,3 \pm 14,6$ jours avec une durée moyenne de ventilation mécanique de $2,4 \pm 1,7$ jours.

Vingt-huit nouveau-nés (57%) ont présenté des complications en post-opératoire. Treize patients sont décédés.

Conclusion : La CoA est une cardiopathie opérable et d'assez bon pronostic en Tunisie. Non diagnostiquée précocement, elle pourrait mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic anténatal pourrait améliorer le pronostic.

Mots clés : coarctation de l'aorte, réanimation, nouveau-né

Introduction : The coarctation of the aorta (CoA) is the third non-cyanotic congenital heart disease in newborns. The neonatal form is a diagnostic and therapeutic emergency that can be life-threatening

Methods : Our study was retrospective, descriptive and longitudinal. It was carried out in the pediatric intensive care unit of the Bechir hamza children's hospital in Tunis over a period of 17 years, from January 1, 2005 to December 31, 2021.

We included newborns aged 0 to 28 days with confirmed CoA, whether or not associated with another cardiac malformation.

Results : We collected 58 patients with an average age of 11.9 ± 7.3 days. The sex ratio was 1.9. Prenatal diagnosis was performed in 4 cases (7%). The mean age at onset of symptoms was 6 ± 4 days. The most frequent signs were dyspnea (90%), shortness of breath during bottle feeding (57%) and cyanosis (59%). The average age of diagnosis was 9.7 ± 5.3 days. Twenty-four newborns (41%) had simple coarctation.

Auteur Correspondant :

Borgi Aida

Email : aidabdoc@yahoo.fr

In intensive care, the most frequent signs were polypnea (67%), tachycardia (26%) and hypoxia (92%). Vasoactive drugs were used preoperatively in 60% of cases and postoperatively in 79% of patients.

Forty-nine patients (85%) were operated. The mean length of hospitalization was 14.3 ± 14.6 days with a mean duration of mechanical ventilation of $2.4 \text{ days} \pm 1.7 \text{ days}$.

Twenty-eight newborns (57%) presented postoperative complications. Thirteen patients died.

Conclusion : CoA is an operable heart disease with a fairly good prognosis in Tunisia. If not diagnosed early, it could be life-threatening. Prenatal diagnosis could improve the prognosis.

Key words : coarctation of the aorta, new-born, intensive care.

INTRODUCTION :

La coarctation de l'aorte (CoA) représente la troisième cardiopathie congénitale non-cyanogène chez le nouveau-né [1]. La forme à révélation néonatale constitue une urgence diagnostique et thérapeutique, pouvant mettre en jeu le pronostic vital [2]. Son dépistage est systématique lors de l'examen clinique de tous les nouveau-nés par la palpation des pouls fémoraux. La confirmation du diagnostic repose sur l'échographie cardiaque et/ou l'angio-tomodensitométrie thoracique.

Non diagnostiquée précocement, elle peut se révéler par une insuffisance cardiaque d'installation rapide ou d'un choc cardiogénique avec bas débit systémique à la fermeture du canal artériel en raison de la ducto-dépendance de la circulation systémique [3]. La prise en charge médico-chirurgicale précoce conditionne le pronostic [4].

L'objectif de notre travail était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des nouveau-nés hospitalisés pour CoA entre 0 et 28 jours.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Notre étude était rétrospective, descriptive, observationnelle, longitudinale et monocentrique. Elle a été réalisée dans le service de réanimation pédiatrique polyvalente de l'hôpital d'enfants Bechir hamza de Tunis sur une période de 17 ans, allant du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2021.

Nous avons inclus dans cette étude les nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours ayant une CoA associée ou non à une autre malformation cardiaque avec une confirmation diagnostique par une échographie cardiaque spécialisée, et/ou une angio-tomodensitométrie thoracique, et/ou en peropératoire. Nous avons exclu les patients dont les dossiers médicaux étaient non exploitables.

Les patients ont été sélectionnés à partir de la base de données SYSDOS du service de réanimation pédiatrique de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis.

Cette base de données contient pour chaque admission : un compte rendu d'hospitalisation, les scores de gravité et un codage des pathologies selon la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (Organisation mondiale de la santé, édition 2015). Les données nécessaires à l'étude ont été extraites à partir des dossiers médicaux, des comptes-rendus d'hospitalisation et des comptes rendus opératoires des patients.

Une fiche d'étude a été préétablie comportant 5 chapitres : les données anamnestiques, l'examen clinique à l'admission, les examens paracliniques (bilan biologique, données de l'échographie cardiaque), la prise en charge thérapeutique en pré, per et postopératoire et l'évolution et complications.

RÉSULTATS :

Nous avons colligé 58 patients avec un âge moyen de $11,9 \pm 7,3$ jours, une médiane de 10 jours et des extrêmes allant de 1 à 28 jours. La sex-ratio était de 1,9. L'incidence hospitalière était de 0,34 cas /an / 1000 hospitalisations.

Une échographie morphologique anténatale avait été réalisée dans 34% des cas ($n=20$) et avait identifié une CoA dans 4 cas (7%). À la naissance, le poids moyen était de $3289 \pm 567 \text{ g}$ [1670- 4400g]. Cinq patients (9%) avaient un poids inférieur à 2500 g. L'âge moyen de début de la symptomatologie était de 6 ± 4 jours avec une médiane de 8 jours.

La dyspnée était le signe le plus fréquent, présent chez 52 patients (90%). L'essoufflement lors des biberons et la cyanose étaient décrits respectivement chez 33 (57%) et 34 (59%) patients.

L'âge moyen d'admission en pédiatrie était de $8,2 \pm 5,6$ jours. L'âge moyen de diagnostic était de $9,7 \pm 5,3$ jours.

Le délai de transfert en réanimation était en moyenne de $3,13 \pm 4,6$ jours avec une médiane de 24 heures. Le diagnostic de CoA était connu avant le transfert en réanimation dans 31 cas (54%). Par ailleurs, le diagnostic suspecté était une cardiopathie sous-jacente avec état de choc cardiogénique dans 17 cas, une détresse respiratoire néonatale dans six cas, une bronchiolite dans deux cas et un état de choc septique dans deux cas.

Examen clinique à l'admission :

A l'examen clinique en réanimation, la polypnée était le signe le plus fréquent, retrouvée dans 67% des cas et 15 patients (26%) avaient une SpO₂ inférieure à 92%.

La tachycardie était présente chez 50% des patients ($n=29$) et 9 patients (15%) avaient une hypotension artérielle. Les pouls fémoraux étaient faibles dans 47% des cas et absents dans 34% des cas. Trente-huit patients (67%) avaient un état de choc. Un souffle systolique et un bruit de galop étaient présents respectivement chez 24 patients (41%) et 11 patients (19%).

Examens paracliniques :

Sur le plan biologique, 50% des patients (n=28) étaient en acidose métabolique et/ou respiratoire. Le pH était inférieur à 7,2 dans 16% des cas. Une insuffisance rénale a été notée chez 46% des nouveau-nés (n=26) et une cytolysé hépatique chez 24 nouveau-nés (43%).

Une radiographie du thorax a été réalisée systématiquement chez tous les nouveau-nés. Quarante-deux patients (78%) avaient une cardiomégalie.

A l'échographie cardiaque spécialisée, le siège de la coarctation était dans tous les cas juxta-isthmiques sauf un seul nouveau-né dont la coarctation était post-ductale. Vingt-quatre nouveau-nés (41%) avaient une coarctation simple. Le canal artériel était perméable dans 75% (n=42) des cas. Une dysfonction cardiaque était retrouvée chez 37 nouveau-nés (64%), avec une FEVG moyenne à 45,2% ±9,6%. Neuf patients (15%) avaient une FEVG inférieure à 40%. Quarante-huit nouveau-nés (83%) avaient une hypertension artérielle pulmonaire associée et six patients (11%) avaient une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Les principales malformations cardiaques associées étaient la CIV, la CIA, la bicuspidie aortique et l'hypoplasie de l'arche (Tableau I).

Tableau I : Répartition des patients hospitalisés en réanimation pour coarctation de l'aorte selon les malformations cardiaques associées.

	Effectif	Pourcentage
Communication inter-ventriculaire (CIV)	22	38%
Hypoplasie de l'arche aortique	15	26%
Communication inter-auriculaire (CIA)	21	36%
Bicuspidie aortique	20	35%
TGV	3	5%
CAV	1	2%
Ventricule unique	1	2%
Arteria lusoria	1	2%
VDDI	1	2%
Atrésie tricuspide	1	2%

TGV : transposition des gros vaisseaux ; CAV : communication atrio-ventriculaire ; VDDI : ventricule droit à double issue

Trente-trois patients (57%) ont bénéficié d'une angio-tomodensitométrie thoracique. La coarctation était isthmique dans 94% des cas et post-ductale dans deux cas.

Prise en charge préopératoire :

Cinquante et un nouveau-nés (89%) ont été intubés dès leur admission devant des troubles hémodynamiques dans 38 cas (75%) et une détresse respiratoire dans 13 cas (25%).

L'âge moyen de début de la perfusion de l'Alprostadil était de 9 ± 4,8 jours [1 - 23 jours].

En préopératoire, 34 nouveau-nés (60%) avaient

eu recours aux drogues vasoactives : dobutamine dans 53% des cas, adrénaline dans 14% des cas, milrinone dans 3% des cas et noradrénaline dans 3% des cas.

La durée de ventilation médiane en préopératoire était de 4 ± 6,2 jours.

Neuf patients (15%) n'ont pas été opérés :

- Trois patients n'avaient pas d'indication opératoire : Un patient avait une CoA simple peu serrée, qui a bien évolué après l'arrêt d'Alprostadil et a été adressé en cardio-pédiatrie. Le deuxième patient avait une cardiopathie complexe à type de TGV, avec CIV et CoA, il a été transféré en cardio-pédiatrie pour complément de prise en charge. Un patient avait une cardiopathie complexe non opérable associant un ventricule unique de type droit, hypoplasie de l'arche aortique, CoA et PCA. Il est décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque.

- Un patient avait une cardiopathie complexe type TGV, VDDI, CIV, CIA avec shunt inversé et une CoA. Il a été transféré en Italie pour prise en charge opératoire.

- Cinq patients sont décédés avant leur prise en charge opératoire.

Quarante-neuf patients (85%) ont été opérés. L'âge moyen au moment de la chirurgie était de 18,8 ± 8,6 jours avec des extrêmes allant de 4 à 48 jours. Le geste chirurgical consistait en une résection de la zone coarctée et une anastomose termino-terminale selon la technique de Crafoord ou crafoord modifié dans 90 % des cas.

Prise en charge post-opératoire :

En post-opératoire, 38 patients (79%) avaient eu recours aux drogues vasoactives : dobutamine dans 46% des cas, milrinone dans 27% des cas, adrénaline dans 42% des cas et noradrénaline dans deux cas.

La durée moyenne de la ventilation mécanique était de 2,4 jours ± 1,7 jours.

La durée d'hospitalisation était en moyenne égale à 14,3 ± 14,6 jours avec une médiane de 9 jours [1-90 jours].

Vingt-huit nouveau-nés (57%) ont présenté des complications en post-opératoire. Les complications les plus fréquentes étaient : la dyspnée haute majeure dans 22% des cas (n=11), le choc par bas débit cardiaque dans 14% des cas (n=7), l'infection liée aux soins dans 14% des cas (n=7). Cinq nouveau-nés ont présenté une recoarctation ou une coarctation résiduelle en post-opératoire.

Treize patients sont décédés, soit un taux de mortalité globale de 22% : six patients sont décédés en préopératoire dont cinq avaient un état de choc réfractaire et un patient avait une cardiopathie complexe à type de ventricule unique associé à la coarctation et sept patients sont décédés en post opératoire dans les suites d'un état de choc réfractaire dont 2 secondaires à une recoarctation résiduelle et un porteur d'une transposition des gros vaisseaux associée.

Quarante-quatre patients (78%) ont survécu. L'âge de sortie était en moyenne à 23 ±12,4 jours [11-62 jours].

DISCUSSION :

Dans notre étude, l'incidence était de 0,34 cas /an / 1000 hospitalisations, soit 0,6% de la population totale. Une deuxième étude réalisée en Chine à Zhejiang a retrouvé une incidence de cardiopathie congénitale de 16 / 1000 naissances avec une incidence de CoA de 0,1 par 1000 naissance soit 0,7% [5].

Il y a une prépondérance masculine dans les différentes études. Une étude américaine a retrouvé un sexe ratio de 2,37 dans les coarctations de l'aorte associées à d'autres malformations et un sexe ratio de 2,51 dans les coarctations isolées [6]. Ces données sont proches de celles de notre étude avec un sexe ratio égal à 1,9.

Dans notre étude, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 9,7 jours, similaire aux données de la littérature. En effet, dans une étude réalisée à l'hôpital d'enfants à Texas, il était de 9 ±1,1 jours chez les nouveau-nés ayant une CoA isolée et de 11,8 ±9,3 chez les nouveau-nés ayant une CoA complexe (associée à une hypoplasie de l'arche aortique) [7].

Par ailleurs, nous avons retrouvé un taux de diagnostic anténatal de 7% (n=4). Ce taux reste bas par rapport aux différentes études publiées avec des pourcentages allant de 33% jusqu'à 71% en Normandie [8,9].

Dans notre étude, la tachycardie (FC > 160bpm) était présente chez 50% des patients (n=29). Les pouls fémoraux étaient absents dans 34% des cas et faibles dans 47% des cas. En effet, les pouls fémoraux peuvent être absents ou faibles chez 92% des patients ayant une CoA [10,11].

Houshmandi et al [12], avaient réalisé une étude rétrospective comparative entre deux groupes de nouveau-nés avec une CoA ayant ou non un diagnostic anténatal. L'étude avait montré une acidose métabolique sévère chez le groupe n'ayant pas de diagnostic anténatal (8,7% vs 27%, p=0,015). En effet, la société de chirurgie thoracique (STS) considère un pH<7,2 comme un facteur de risque de mortalité préopératoire [13].

En comparant les données de la littérature à notre étude, on remarque que dans notre série : la CIV, CIA et la bicuspidie aortique sont les anomalies associées les plus trouvées, ceci était observé aussi dans les autres séries [14 - 16].

Plusieurs études ont comparé les différentes techniques chirurgicales chez le nouveau-né, la chirurgie donne sans équivoque de meilleurs résultats immédiats et à moyen terme et constitue la modalité de traitement préférée. En effet, dans une étude de Sen et al, 63,3% des nouveau-nés ayant bénéficié d'une angioplastie par ballonnet, et 17,4% de ceux ayant bénéficié de la chirurgie, ont nécessité une réintervention (p=0,007). La coarctation résiduelle était un facteur prédictif de réintervention (p=0,04) [17].

Costopoulos et al, ont noté un âge moyen à l'opé-

ration de 22 jours chez 66 nouveau-nés ayant une CoA isolée ou associée à une hypoplasie de l'arche aortique [18]. L'âge moyen à l'opération de notre série était de 18,8 jours.

La milrinone est aujourd'hui la molécule la plus utilisée en post-opératoire de la chirurgie cardiaque en Europe pour prévenir le syndrome de bas débit cardiaque chez les enfants [19]. En effet, elle s'est avérée la molécule la plus sûre et la plus bénéfique sur le plan hémodynamique : elle diminue la pression de remplissage et les résistances vasculaires pulmonaires ainsi que le risque de syndrome de bas débit cardiaque post-opératoire de 64% [20].

Au final, 13 patients sont décédés, soit un taux de mortalité globale de 22% avec une mortalité post-opératoire de 14%. Une revue de la littérature publiée en 2020 a montré un taux de mortalité de la CoA variant entre les différentes études entre 0 et 4% chez des nourrissons d'âge inférieur à un an et ayant été opérés [21].

CONCLUSION :

En conclusion, la CoA est une cardiopathie opérable et d'assez bon pronostic en Tunisie. Le pronostic pourrait être meilleur grâce à un plus important usage des techniques du diagnostic anténatal qui constitue le véritable défi dans notre pays. En effet, la CoA non diagnostiquée précocement, est souvent révélée par une défaillance cardiaque compromettant le pronostic vital à la période néonatale. En réanimation, nous recommandons d'utiliser la milrinone en pré et en post-opératoire comme drogue vasoactive de choix en cas de CoA pour éviter les complications par bas débit cardiaque.

REFERENCES :

- [1] Vô C, Leclercq F, Moniotte S. La coarctation de l'aorte. *Gunaikeia*. 2020;25(2):31-4.
- [2] Nelson JS, Stone ML, Gangemi JJ. Coarctation of the aorta. In: Ungerleider RM, Jacobs JP, dir. *Critical heart disease in infants and children*. Paris: Elsevier; 2019. p. 551-64.
- [3] Julien IH. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovasc J Afr*. Aug 2018;29(4):252-5.
- [4] Ganigara M, Doshi A, Naimi I, Mahadevaiah GP, Buddhé S, Chikkabyrappa SM. Preoperative physiology, imaging, and management of coarctation of aorta in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. Dec 2019;23(4):379-86.
- [5] Zhang X, Sun Y, Zhu J, Zhu Y, Qiu L. Epidemiology, prenatal diagnosis, and neonatal outcomes of congenital heart defects in eastern China: a hospital-based multicenter study. *BMC Pediatr*. Sep 2020;20(1):416.
- [6] Michalski AM, Richardson SD, Browne ML, Carmichael SL, Canfield MA, Van Zutphen AR, et al. Sex ratios among infants with birth defects, national birth defects prevention

- study, 1997-2009. *Am J Med Genet A*. May 2015;167(5):1071-81.
- [7] Fesseha AK, Eidem BW, Dibardino DJ, Cron SG, McKenzie ED, Fraser CD, et al. Neonates with aortic coarctation and cardiogenic shock: presentation and outcomes. *Ann Thorac Surg*. May 2005;79(5):1650-5.
- [8] Słodki M, Rizzo G, Augustyniak A, Seligman NS, Zych Krekora K, Respondek Liberska M, et al. Retrospective cohort study of prenatally and postnatally diagnosed coarctation of the aorta (CoA): prenatal diagnosis improve neonatal outcome in severe CoA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Mar 2020;33(6):947-51.
- [9] Durand I, David N, Blaysat G, Marguet C. Diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales dans une population à bas risque en haute-normandie : étude rétrospective de 2003 à 2007. *Arch Pediatr*. Mai 2009;16(5):409-16.
- [10] Pudukollu M, Harnden A, Tulloh R. Coarctation of the aorta in the newborn. *Br Med J*. Nov 2011;343:6838.
- [11] Ing FF, Starc TJ, Griffiths SP, Gersony WM. Early diagnosis of coarctation of the aorta in children: a continuing dilemma. *Pediatrics*. Sep 1996;98(3):378-82.
- [12] Houshmandi MM, Eckersley L, Fruitman D, Mills L, Power A, Hornberger LK. Fetal diagnosis is associated with improved perioperative condition of neonates requiring surgical intervention for coarctation. *Pediatr Cardiol*. Oct 2021;42(7):1504-11.
- [13] Quartermain MD, Hill KD, Goldberg DJ, Jacobs JP, Jacobs ML, Pasquali SK, et al. Prenatal diagnosis influences preoperative status in neonates with congenital heart disease: an analysis of the society of thoracic surgeons congenital heart surgery database. *Pediatr Cardiol*. Mar 2019;40(3):489-96.
- [14] Msaad H, Drissa M, Mahfoudhi H, Hakim K, Ouarda F. Particularities of neonatal isthmic aortic coarctation (tunisian study). *Tunis Med*. Aug 2018;96(8):514-9.
- [15] Peng DM, Pun R, Maeda K, Selamet Tierney ES. Diagnosing neonatal aortic coarctation in the setting of patent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg*. Mar 2016;101(3):1005-10.
- [16] Al Akhfash AA, Almesned AA, Al Harbi BF, Al Ghamdi A, Hasson M, Al Habshan FM. Two-dimensional echocardiographic predictors of coarctation of the aorta. *Cardiol Young*. Jan 2015;25(1):87-94.
- [17] Sen S, Garg S, Rao SG, Kulkarni S. Native aortic coarctation in neonates and infants: immediate and midterm outcomes with balloon angioplasty and surgery. *Ann Pediatr Cardiol*. Sep 2018;11(3):261-6.
- [18] Costopoulos K, Philip J, Lopez Colon D, Kaliki G, Chandran A, Bleiweis M. A single centre experience with an evolving approach for the repair of coarctation of the aorta. *Cardiol Young*. Jul 2019;29(7):885-7.
- [19] Vogt W, Læer S. Prevention for pediatric low cardiac output syndrome: results from the european survey EuLoCOS-Paed. *Paediatr Anaesth*. Dec 2011;21(12):1176-84.
- [20] Cavigelli Brunner A, Hug MI, Dave H, Baenziger O, Buerki C, Bettex D, et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: a double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone. *Pediatr Crit Care Med*. Jul 2018;19(7):619-25.
- [21] Dias MQ, Barros A, Leite Moreira A, Miranda JO. Risk factors for recoarctation and mortality in infants submitted to aortic coarctation repair: a systematic review. *Pediatr Cardiol*. Mar 2020;41(3):561-75.

Le syndrome de Chediak-Higashi : à propos d'un nouveau cas tunisien

Chediak-Higashi syndrome: a new Tunisian case report

Belhaj. R ⁽¹⁾, **Chabchoub. I** ⁽¹⁾, **Charfi. H** ⁽¹⁾, **Chaari. M** ⁽²⁾, **Ayadi. L** ⁽³⁾,
Ben Ameer. S ⁽¹⁾, **Kallel. Ch** ⁽²⁾, **Boudaoura.T** ⁽³⁾, **Kammoun. Th** ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pediatric Department, Hedi CHAKER University Hospital, University of Medicine, Sfax El Ain Street, Sfax, Tunisia.

⁽²⁾ Hematology Laboratory, Hedi Chaker University Hospital, Sfax, Tunisia

⁽³⁾ Department of Anatomopathology, Habib Bourguiba University Hospital, University of Medicine, Sfax El Ain Street, Sfax, Tunisia.

ABSTRACT

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare, autosomal recessive congenital immunodeficiency caused by mutations in CHS1, a gene encoding a putative lysosomal trafficking protein. It is typically characterized by infantile-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), which is lethal unless an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is performed.

Herein, we report the third Tunisian case of CHS in a 25-month-old boy who was referred to our pediatric unit for prolonged fever and abdominal distension. The diagnosis of a CHS in an accelerated phase was made on the basis of clinical characteristics, biological data, hair analysis, and identification of pathognomonic giant azurophilic granules in peripheral blood and bone marrow.

Key words : Chediak-Higashi syndrome, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, giant azurophilic granules, accelerated phase.

RESUME

Le syndrome de Chediak-Higashi (CHS) est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive causée par des mutations dans le gène CHS1 (régulateur du trafic lysosomal). Elle est typiquement caractérisée par une lymphohistiocytose hémophagocytaire infantile (HLH), qui est mortelle à moins qu'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ne soit réalisée.

Nous rapportons le troisième cas tunisien de CHS chez un garçon âgé de 25 mois qui a été référé à notre unité pédiatrique pour fièvre prolongée et distension abdominale. Le diagnostic d'un CHS en phase accélérée a été posé sur la base des caractéristiques cliniques, des données biologiques, de l'analyse capillaire et de l'identification de granules azurophiles géants pathognomoniques dans le sang périphérique et la moelle osseuse.

Mots Clés : syndrome de Chediak-Higashi, lymphohistiocytose hémophagocytaire, granules géants azurophiles, phase accélérée.

INTRODUCTION

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a rare primitive immunodeficiency disease characterized by ocular-cutaneous albinism, frequent severe infections, bleeding diathesis, and late onset of neurologic deterioration. The accelerated phase of CHS, namely hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) which

develops in up to 85% of the cases, is fatal if not treated.

This disorder was first reported by Beguez Cesar, in 1943 [1]. Later, Chediak [2] and Higashi [3] emphasized the hematologic features that yielded to the association of the names of these two authors with the anomaly [4]. The disease is rare and fewer than 500 cases have been reported worldwide in

Corresponding author :

Dr Rim Belhaj

Address : Pediatric department, Hédi CHAKER Hospital, El Ain street K 0.5, 3029, Sfax (Tunisia).

Phone number : 0021696498800

Email : rimbeltaj87@gmail.com

the past 20 years [5]. In Tunisia, only two cases have been reported [6, 7].

Due to the rarity of the disease and to the clinical characteristics and hematological specificities, we report the third Tunisian case of CHS, which presented in an accelerated phase.

CASE REPORT

The patient is a male infant, born at term to consanguineous Tunisian parents, with a birth weight of 4000g. He might have had normal growth and psychomotor development up to the age of 25 months when he was admitted for a thirteen-day-long history of fever and abdominal distension. There was a prior history of acute gastroenteritis at the age of 9 months and respiratory-tract infections at the age of 11, 15 and 20 months. Otherwise, there was a family history of early deaths in cousins.

On examination, the patient was febrile, of average build, weighed 14 kg, and had gray hair and hypopigmentation of the skin (Figure 1).



Figure 1 : Face of the patient. Note gray hair and hypo pigmentation of the skin

He was plaintive and asthenic. A mild pallor, a generalized edema, and bilateral cervical lymphadenopathies were also noted. Respiratory system examination revealed moderate respiratory distress with bilateral coarse crackles. The abdominal exam found soft non-tender enlarged liver and spleen (liver 10 cm and spleen 5 cm below the costal margin). The rest of her physical exam was unremarkable. Laboratory investigations showed elevated C-reactive protein (138 mg/L), hyponatremia (127mmol/L), high ferritin level (1463ng/mL), low fibrinogen level (0.49g/L), high level of serum lactate dehydrogenase (966UI/L), and hypertriglyceridemia (4mmol/L). The relevant hematological findings were anemia (hemoglobin 8.5g/dL), leucopenia at $2.98 \times 10^9/L$, neutropenia at $0.41 \times 10^9/L$, and thrombocytopenia (Platelet count $15 \times 10^9/L$). Liver function tests revealed an elevated liver enzyme

(ALT 106U/L) and decreased prothrombin time (33%). Peripheral blood smear showed several abnormal giant granules in most leukocytes (Figure 2).



Figure 2 : Peripheral blood smear (Magnification $\times 100$) showing several abnormal giant granule in a leukocyte, suggesting Chediak Higashi disease.

Bone marrow aspiration revealed prominent granules within the lymphocytes and myeloid cells (Figure 3).

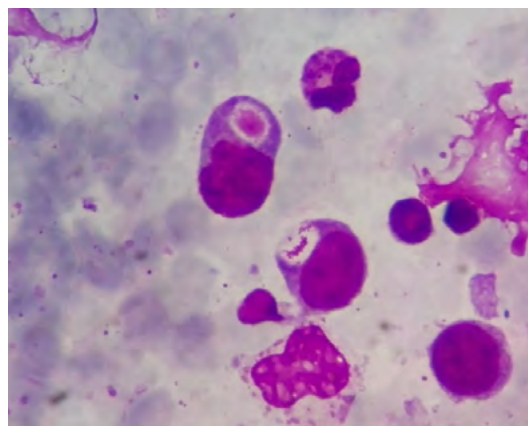


Figure 3 : Bone marrow aspiration (Magnification $\times 100$) revealing prominent granules within promyelocytes suggesting Chediak-Higashi disease.

Phagocytosis of red blood cells and red-blood-cell precursors was also observed (Figure 4).

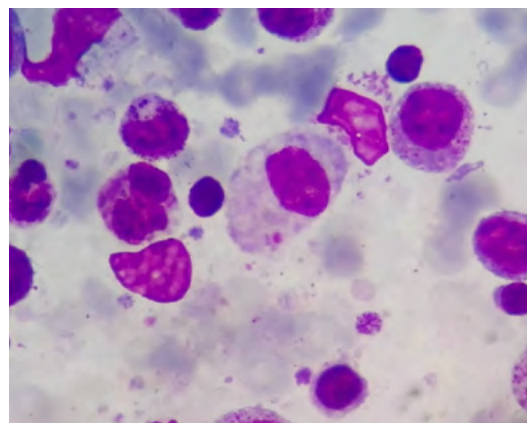


Figure 4 : Bone marrow aspiration (Magnification $\times 100$) revealing hemophagocytosis.

Optical microscopy examination of the hair showed large melanin granules (Figure 5).

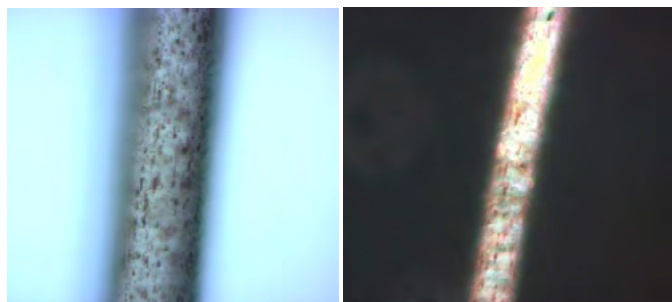


Figure 5 : Optical Microscopy examination of the hair shaft shows a typical pattern of evenly distributed regular melanin granules larger than those seen in normal hairs (hematoxylin-eosin, original magnification x 400).

Immune system investigation showed normal immunoglobulin levels, normal CD4, CD8, CD19, and natural killer cells counts, as well as a positive NBT test. However, chemotaxis of natural killer cells was not studied. The patient fulfilled the diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), with prolonged fever, splenomegaly, pancytopenia, high ferritin levels, low fibrinogen levels, hypertriglyceridemia, and hemophagocytosis. Thus, the diagnosis of CHS in an accelerated phase was made on the basis of clinical presentation (hypopigmentation, gray hair, and large melanin granules in microscopic hair examination) and hematological findings (giant azurophilic granules in leukocytes). Chest X-ray showed a mediastinal widening and opacities in bilateral lower zones. Chest and abdominal computed tomography showed cervical, thoracic, diffuse abdominal lymphadenopathies, and hepatosplenomegaly. The child was treated with ceftazidime, gentamicin, vancomycin, and fluconazole because of the neutropenic fever. He also received transfusions of platelets, fresh frozen plasma and packed red blood cells. Nevertheless, he did not receive granulocyte colony-stimulating factors since the drug was not available. During observation, the fever persisted. Blood, sputum, and urine cultures were negative for bacteria. Serologic tests for *Leishmania*, *Brucella*, *Coxiella Burnetii*, human immunodeficiency virus, viral hepatitis, EBV, CMV, and Parvovirus B19 were all negative. Polymerase chain reaction (PCR) was also negative for *Pneumocystis jirovecii*. The HLH 2004 protocol was begun with high-dose dexamethasone (10mg/m²), etoposide (150mg/m²/day for 3 days), and cyclosporin A (6mg/kg/day). After immune modulation, the fever subsided on day 6 after hospitalization; the general condition improved with regression of edema, cervical lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. The child was transferred to the bone marrow transplant center for HSCT. However, the parents refused the GCS after being informed about the percentage of success and the risks incurred by the patient. Thus, the child was

maintained under the HLH 2004 protocol and returned to our service for additional cure treatment of VP16 and intravenous immunoglobulins every 2 to 3 weeks. The patient later was re-hospitalized in our pediatric unit at the age of three years for prolonged fever secondary to a mild *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. The treatment associated trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX) administered at the dose of 100mg/Kg/day in intravenous route, intravenous immunoglobulins, etoposide and dexamethasone referring to the HLH-2004 protocol. The evolution was good enough to permit the discharge of the patient who had been in our hospital for over a month. The latest check-up of the boy, at the age of 5 years old, showed a normal psychomotor development, but also a moon face with telangiectasia, obesity and large hepatomegaly and splenomegaly. Actually, he receives regular perfusions of immunoglobulins and VP16 in addition to cyclosporine, prednisolone and oral antibioprophyllaxie.

DISCUSSION :

Chediak-Higashi syndrome is a rare, inherited, complex, immune disorder that usually occurs in childhood. It is characterized by reduced pigment in the skin and eyes, immunodeficiency, and tendency to bruise and bleed easily. The disease is transmitted as an autosomal recessive genetic condition, without any higher risk for any particular ethnic or racial group. Fewer than 500 cases are recorded worldwide [8]. Patients with CHS are usually diagnosed during the first decade of life, since they suffer from recurrent precocious severe infections and bleeding. These symptoms when associated to a hypopigmentation of the hair, skin, and eyes often lead to the suspicion of the disease. Unfortunately, there was a delay in diagnosis in our patient although he had a history of death in early ages in the family, recurrent respiratory tract infections, and evident gray hair. The delay may be attributed to the ignorance of the classic signs of this rare disease. In reality, the degree of hypopigmentation varies and a speckled hyperpigmentation or dark skin may uncommonly be seen in more pigmented races, leading to the suspicion of other diseases with a consequent delay in diagnosis [9, 10]. Hair color may be blond, gray, or white, often with a distinguished silvery or metallic sheen. Iris hypopigmentation may be associated with photophobia and decreased visual acuity. Recurrent bacterial infections are troubling in most children with CHS. These infections are secondary to the abnormal functions of polymorphonuclear leukocytes. The most common sites of infection are the skin, respiratory tract, and mucous membranes. *Staphylococcus* and *Streptococcus* are the species most frequently isolated from these sites [11]. Patients with CHS also suffer from bruising and mild mucosal bleeding as a result of defective platelets. This

manifestation does not usually require treatment. CHS may present with neurologic dysfunction. In children, common physical findings include ataxia, tremors, cranial nerve palsies, low cognitive abilities, learning disabilities, seizures, and motor and sensory neuropathies. The 'accelerated phase' is the most life-threatening clinical feature of CHS. It affects 60 to 85% of CHS patients within the first decade. This condition often occurs following exposure to Epstein-Barr virus (EBV), and as it was seen in our patient, it manifests by fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, cytopenia, liver dysfunction, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia and lymphohistiocytic infiltration not only of the bone marrow but also of all organ systems. Most children with CHS showed recurrent infections before entering the accelerated phase, but primary presentation in the accelerated phase has also been reported [6, 12-15]. Clinical suspicion of CHS is confirmed by laboratory investigation, imaging data, and by histologic findings. Identification of giant granules, mainly in neutrophils, but also in lymphocytes and natural killer (NK) on peripheral blood smears is pathognomonic of CHS. Bone marrow aspirates demonstrate numerous large azurophilic or eosinophilic cytoplasmic inclusion bodies in cells of myeloid lineage that react strongly to peroxidase staining [16]. Microscopic examination of the hair is a contributing test for the diagnosis, since it can reveal clumped melanin granules, larger than those seen in normal hairs [17]. Immunodeficiency in CHS patients is related to a profound defect in the function of cytotoxic and NK cells [18]. In addition, defects of neutrophils [19] include ineffective granulopoiesis, moderate neutropenia, and delayed and incomplete degranulation associated with phagocytic, chemotactic, and bacterial killing defects. Immunoglobulin levels and complement are generally normal [20]. If the raised symptoms are suggestive of CHS, definite diagnosis is based on the molecular genetic testing. This genetic testing, unfortunately not done in our patient, allows ruling out the diagnosis of Griscelli syndrome type 2 and other syndromes that have similarities in clinical and biological signs [21]. To date, 63 CHS1/LYST mutations have been described with a reasonably straightforward genotype-phenotype correlation of the disease [9, 13, 22-24]. Prenatal diagnosis is confirmed by genetic testing in chorionic villous cells, amniotic fluid cells, or fetal blood leukocytes. Once the diagnosis is established, the management of CHS patients includes supportive management of disease derived complications, treatment of the "accelerated phase", and HSCT. The last one is the most effective treatment for hematologic and immune defects, albeit there is no evidence of efficacy in preventing progressive neurologic dysfunction [5, 25]. In reality, early disease identification is the key to appropriate and timely management. Since CHS patients are immuno-depressed, measures to prevent routine infections are crucial. They include

education of the child and caregivers regarding effective hygiene, and meticulous attention to dental care. The duration of antimicrobial therapy to treat common infections should ideally be two to three times longer than standard recommendations [26]. While these patients can safely receive all killed or inactivated vaccines, live vaccines are contraindicated. Preventative measures for increased bleeding tendency include avoidance of drugs that interfere with platelet functions such as aspirin, and other non-steroidal anti-inflammatory agents, and careful dental hygiene which can minimize gingival bleeding in CHS patients. Desmopressin and antifibrinolytics agents are recommended after dental extraction or minor surgery to prevent bleeding [20, 27, 28]. Concerning the HLH, the management involves the use of immunosuppressive agents and a long-term strategy attempting to definitively correct the underlying genetic defect by allogeneic HSCT as early as possible. The HLH-2004 protocol recommends an 8-week induction therapy with corticosteroids, etoposide, and cyclosporine A [29]. Intrathecal therapy with methotrexate and prednisone is restricted to patients with evidence of central nervous system disease progression or in those with worsening or unimproved cerebrospinal fluid pleocytosis. The anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab can be used as a second-line therapy for pre-transplantation treatment of HLH refractory to etoposide-based treatments [30, 31]. During the latter phase of management, maximal supportive care is recommended. It includes the use of presumptively appropriate broad-spectrum antibiotics until the culture results are available. Prophylactic cotrimoxazole, an oral antimycotic, an antiviral therapy, and intravenous immunoglobulins (0.5 g/kg) once every 4 weeks are also recommended [32]. G-CSF, blood transfusion, platelet transfusion, fresh frozen plasma, cryoprecipitates, and fibrinogen should be used as required [33]. Despite a rigorous management of HLH, the prognosis is poor. Thus, the only definite long-term therapy of CHS patients surviving HLH, even cases in the accelerated phase, remains allogeneic HSCT [34]. Nevertheless, it appears to be more effective, if performed prior to the accelerated phase in the early onset form of CHS, for prevention of life-threatening infections and HLH [27]. The overall survival of HSCT in CHS patients was 62% in a retrospective study. The mortality rate was of 58% in patients with active HLH at transplantation.

CONCLUSION :

Chediak-Higashi syndrome is a rare, unfortunately under-diagnosed, autosomal recessive disease. More than 50% of the patients have the 'childhood' form of the disorder, which is universally fatal without treatment. This form should be rapidly recognized in a child who has hair hypopigmentation and a history of recurrent or severe infections. A simple, quick, and non-invasive careful examina-

tion of a peripheral blood smear is primordial. Early treatment of children with CHS is of paramount importance. Thus, with a high degree of clinical suspicion, these patients should be immediately referred to a tertiary care center and treated by multidisciplinary teams. Young patients who develop HLH before transplantation should receive corticosteroids and etoposide-based regimens prior to inclusion in a transplantation protocol. In reality, the most effective treatment for the hematologic and immune defects in patients is HSCT, although there is no evidence of efficacy in delaying or preventing progressive neurologic dysfunction. Declaration of interest: the authors declare no conflict of interest.

REFERENCES :

- [1] Beguez-Cesar AB: Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. *Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría* 1943, 15:900–922.
- [2] Chediak MM: Nouvelle anomalie leucocytaire de caractere constitutionnel et familial [New leukocyte anomaly of constitutional and familial character. *Rev Hematol* 1952, 7:362–367.
- [3] Higashi O: Congenital gigantism of peroxidase granules: the first case ever reported of qualitative abnormality of peroxidase. *Tohoku J Exp Med* 1954, 59:315–332.
- [4] Sato A: Chédiak and Higashi's disease: probable identity of a new leucocytal anomaly (Chédiak) and congenital gigantism of peroxidase granules (Higashi). *Tohoku J Exp Med* 1995, 61:201–210.
- [5] Kaplan J, De Domenico I, Ward DM: Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008, 15:22–29.
- [6] Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, Kallel CH, Hachicha M. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: case report and literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016 Jun; 9(2): 71-5.
- [7] Bouatay A, Hizem S, Tej A, Moatamri W, Boughamoura L, Kortas M. C. Chediak-Higashi syndrome presented as accelerated phase: case report and literature review. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30: 223–6.
- [8] Nagai K, Ochi F, Terui K, Maeda M, Ohga S, Kanegane H, et al. Clinical characteristics and outcomes of Chediak-Higashi syndrome: a national wide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60: 1582–86.
- [9] Kaya Z, Ehl S, Albayrak M, Maul-Pavicic A, Schwarz K, Kocak U, Ergun MA, Gursel T: A novel single point mutation of the LYST gene in two siblings with different phenotypic features of Chediak Higashi syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2011, 56:1136–1139.
- [10] Ho M-C, Hsieh Y-T: Mixed hyperpigmentation and hypopigmentation of iris and choroid in Chediak-Higashi syndrome. *J AAPOS* 2013, 17:558–560.
- [11] Hajishengallis E, Hajishengallis G: Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *J Dent Res* 2014, 93:231–237.
- [12] Nargund AR, Madhumathi DS, Premalatha CS, Rao CR, Appaji L, Lakshmidevi V: Accelerated phase of chediak higashi syndrome mimicking lymphoma—a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010, 32:e223–e226.
- [13] Sánchez-Guiu I, Antón AI, García-Barberá N, Navarro-Fernández J, Martínez C, Fuster JL, Couselo JM, Ortuño FJ, Vicente V, Rivera J, Lozano ML: Chediak-Higashi syndrome: description of two novel homozygous missense mutations causing divergent clinical phenotype. *Eur J Haematol* 2014, 92:49–58.
- [14] Gajendra S, Das RR, Chopra A, Singh A, Seth R: Accelerated Phase at Initial Presentation in Chédiak-Higashi Syndrome: Is It Really Uncommon? *Pediatr Hematol Oncol* 2014, 31:382–385.
- [15] Imran T, Zafar L, Rehan M, Nasir A, Tariq PA, Batool I: Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012, 22:539–541.
- [16] Sánchez-Guiu I, Antón AI, García-Barberá N, Navarro-Fernández J, Martínez C, Fuster JL, Couselo JM, Ortuño FJ, Vicente V, Rivera J, Lozano ML: Chediak-Higashi syndrome: description of two novel homozygous missense mutations causing divergent clinical phenotype. *Eur J Haematol* 2014, 92:49–58.
- [17] Valente NY, Machado MC, Boggio P, Alves AC, Bergonse FN, Casella E, Vasconcelos DM, Grumach AS, de Oliveira ZN: Polarized light microscopy of hair shafts aids in the differential diagnosis of Chédiak-Higashi and Griscelli-Prunieras syndromes. *Clinics (Sao Paulo).* 2006; 61: 327–32.
- [18] Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil H, Vraetz T, Chiang SC, Marcenaro S, Meazza R, Bondzio I, Walshe D, Janka G, Lehmborg K, Beutel K, Stadt UZ, Binder N, Arico M, Moretta L, Henter J-I, Ehl S: A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012, 119:2754–2763.
- [19] Dinanuer MC: Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol* 2014, 1124:501–515.
- [20] Masliah-Planchon J, Darnige L, Bellucci S: Molecular determinants of platelet delta storage pool deficiencies: an update. *Br J Haematol* 2013, 160:5–11.

- [21] Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, Badolato R: Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8:168.
- [22] Barbosa MDFS, Nguyen QA, Tchernev VT, Ashley JA, Detter JC, Blaydes SM, Brandt SJ, Chotai D, Hodgman C, Solari RCE, Lovett M, Kingsmore SF: Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes. *Nature* 1996, 382:262–265.
- [23] Karim MA, Nagle DL, Kandil HH, Bürger J, Moore KJ, Spritz RA: Mutations in the Chediak-Higashi syndrome gene (CHS1) indicate requirement for the complete 3801 amino acid CHS protein. *Hum Mol Genet* 1997, 6: 1087–1089.
- [24] Antunes H, Pereira A, Cunha I: Chediak-Higashi syndrome: pathognomonic feature. *Lancet* 2013, 382:1514.
- [25] Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J, Steward CG, Veys PA, Filipovich AH: Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2007, 39:411–415.
- [26] Turvey SE, Bonilla FA, Junker AK: Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians. *Postgrad Med J* 2009, 85:660–666.
- [27] O'Brien SH: Common management issues in pediatric patients with mild bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2012, 38:720–726.
- [28] Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, Minford A, Mumford AD, Parapia LA, Perry DJ, Watson SP, Wilde JT, Williams MD: A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the KHCD. *Br J Haematol* 2006, 135:603–633.
- [29] Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48:124–131.
- [30] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, Skiles J, Lee ND, Khan SP, Lawrence J, Mo JQ, Bleasing JJ, Filipovich AH, Jordan MB: Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013, 60:101–109.
- [31] Mahlaoui N, Ouachée-Chardin M, Basile GDS, Neven B, Picard C, Blanche S, Fischer A: Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics* 2007, 120:e622–e628.
- [32] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL: How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011, 118:4041–4052.
- [33] Wang Y, Wang Z, Wu L, Zhang J, Wang J, Yan L: Recombinant human thrombopoietin is an effective treatment for thrombocytopenia in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol* 2013, 92:1695–1699.
- [34] Sparber-Sauer M, Hönig M, Schulz AS, Zur Stadt U, Schütz C, Debatin KM, Friedrich W: Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or with persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009, 44:333–338.

Transient pseudohypoaldosteronism type 1 in a preterm neonate: A case report and literature review

Muzakkir Seethamah. M ^(1,2), Belhaj. R ^(1,2), Chabchoub. I ^(1,2), Ben Ameer. S ^(1,2),
Kammoun. Th ^(1,2)

⁽¹⁾ Pediatric Department, Hedi CHAKER University Hospital, University of Medicine, Sfax El Ain

Street, Sfax, Tunisia.

⁽²⁾ University of Sfax, Tunisia.

ABSTRACT :

Pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1) is a rare pediatric disease characterized by a resistance to mineralocorticoid hormones. Renal PHA1, also called autosomal dominant PHA1, is the most frequent form of PHA1. Secondary PHA1 is typically a brief state of mineralocorticoid resistance in infants, associated with urinary tract malformations or infections. The clinical course is less severe in older infants than in neonates suggesting a pathophysiologic role for the tubular immaturity. Usually, patients present with severe salt wasting in the neonatal period, with hyponatremia, hyperkalemia and metabolic acidosis even though they have very high levels of plasma renin and aldosterone. Here, we report the case of a 4-day-old preterm male neonate with transient PHA1 in the course of urinary tract infection. Clinically, he presented a dehydration, a polyuria and a weight loss. Laboratory tests showed normal anion gap metabolic acidosis with large variations in blood sodium and potassium levels. Urinary sodium level was constantly increased in all samples while urinary potassium remained low. Elevated plasma renin activity and plasma aldosterone levels suggested pseudohypoaldosteronism. Renal ultrasonography and cystourethrography showed no anomaly. The patient was discharged from hospital at 2 months of age, while still receiving oral supplementation of sodium bicarbonate with hydrochlorothiazide-amiloride. These treatments were stopped after 4 weeks given biological normalization. After a 14-months follow up, he had proper growth and weight gain.

Key words : Pseudohypoaldosteronism type 1, neonate, salt wasting, urinary tract infection.

INTRODUCTION :

Pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1) is a rare pediatric disease characterized by a resistance to mineralocorticoid hormones, owing to anomalies of the mineralocorticoid receptor (MR) and the epithelial amiloride-sensitive sodium channel ENaC. Usually, patients present with severe salt wasting in the neonatal period, with hyponatremia, hyperkalemia and metabolic acidosis even though they have very high levels of plasma renin and aldosterone. Classically, two different forms of PHA1 have been reported, a renal mild form and a severe generalized form, caused by multiple genetic mutations. Furthermore, a secondary form of PHA1 associated with urinary tract infection or malformations was also described.

CASE REPORT :

A 4-day-old preterm male neonate, born at 36 weeks gestation because of acute foetal distress of unknown cause, was admitted due to biological inflammatory syndrome. He was born to non consanguineous parents of Mauritian origin via caesarean section with meconial amniotic fluid, after an uneventful gestation. A vaginal smear of the mother was positive for *Candida Glabrata*. The family history was unremarkable. His birth weight was 2,300g (10th percentile) and height was 48 cm (50th percentile). His C reactive protein which was initially normal at 12 hours after birth, increased gradually, reaching 105 mg/L after 3 days though he was asymptomatic. At the time of presentation in our paediatric unit, the baby was afebrile, his weight was 2,360g. No skin hyperpigmentation was observed, and genital and other system

Corresponding author :

Dr Rim Belhaj

Address : Pediatric department, Hédi CHAKER Hospital, El Ain street K 0.5, 3029, Sfax (Tunisia).

Phone number : 0021696498800

Email : rimbeltaj87@gmail.com

examinations were normal. Initial laboratory investigations showed a normonatremia ($\text{Na}^+ = 140 \text{ mmol/l}$), hypokalemia ($\text{K}^+ = 3 \text{ mmol/l}$), hyperchloremia ($\text{Cl}^- = 114 \text{ mmol/l}$) and metabolic acidosis ($\text{pH} = 7.23$, $\text{HCO}_3^- = 6.9 \text{ mmol/l}$). The blood count was normal, as well as the lumbar puncture. Urine culture was positive for *Klebsiella pneumoniae* resistant to C3G. Electrolyte resuscitation was performed and the patient was treated with Imipenem and gentamicin. He eventually developed apathy, abdominal distension and projectile vomiting associated with elevated C reactive protein. Acute bacterial enteritis was suspected and an X-ray was performed, showing intestinal distension. The patient received 7 days of antibiotics together with intravenous nutrition. Gradually, he started showing clinical signs of dehydration accompanied by weight loss. Laboratory tests showed normal anion gap metabolic acidosis along with large variations in blood sodium and potassium levels (natremia: 115–160 mmol/L and kaliemia: 3.0 – 6.5 mmol/L).

He also had polyuria up to 7.8 ml/kg/hour, requiring intravenous fluid intake reaching 250 ml/kg/day. Urinary sodium was 81 mmol/L and urinary potassium was 3 mmol/L. The urine pH fluctuated between 5 and 6. Hypercalciuria reaching 17 mg/kg/day was also noted. Distal renal tubular acidosis was initially suspected. The patient was treated with sodium bicarbonate and indometacin later replaced by hydrochlorothiazide-amiloride. On the 13th day of hospitalization, the patient had 1 episode of prolonged focal seizure treated with phenobarbital. He had hyponatremia and hyperkalemia. A cerebral CT scan showed superior sagittal sinus thrombosis and left basal ganglia infarction. He had no recurrence of seizure and received phenobarbital for 3 months. Platelet count, haemoglobin electrophoresis, and anticoagulant protein levels (protein S, C, antithrombin III) were normal. His hydration status improved steadily with a decrease in polyuria. His intravenous fluid intake was reduced progressively and replaced with ingestion of diluted milk protein hydrolysates. Laboratory investigations showed normal sodium level (while receiving sodium bicarbonate treatment) and hyperkalemia, together with metabolic acidosis. Urinary sodium level was constantly increased in all samples while urinary potassium remained low. The initially elevated calciuria turned to normal values. Congenital adrenal hyperplasia was considered but blood cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels were normal. Elevated plasma renin activity (122 ng/L) and plasma aldosterone (316 ng/L) levels suggested pseudohypoaldosteronism. Meanwhile, the patient had a second episode of urinary tract infection treated with Imipenem. Renal ultrasonography showed no anomaly.

The patient was discharged from hospital at 2 months of age, while still receiving oral supplementation of sodium bicarbonate, together with hydrochlorothiazide-amiloride, phenobarbital and cotrimoxazol. Voiding cystourethrography showed no vesicoureteral reflux. These treatments were eventually stopped after 4 weeks. He had proper growth and weight gain. An MRI scan performed at the age of 8 months showed a

cystic lesion in the left basal ganglia together with mild loss of volume of bilateral fronto temporal lobes. His neurologic examination then showed normal psychomotor development apart from impaired movement of the right arm.

DISCUSSION :

Renal PHA1, also called autosomal dominant PHA1, is the most frequent form of PHA1, with an incidence estimated at 1 per 66,000 newborns (1). It is caused by inactivating mutations in the NR3C2 gene encoding the aldosterone receptor, which prevents the binding of aldosterone to the receptor. To date, more than 100 mutations in this gene have been reported (2). Generalized PHA1 is a severe, autosomal recessive, form of PHA1. It is characterized by salt wasting from multiple organs, including kidney, distal colon, and the salivary and sweat glands. Patients can present with severe dehydration, vomiting, fever, diarrhea, polyuria, recurrent pulmonary infections, dermatitis-like skin lesions and failure to thrive in the neonatal period which may lead to complications like cardiac dysrhythmias, collapse, shock or cardiac arrest (3). Systemic PHA1 is caused by mutations in SCNN1A, SCNN1B, and SCNN1G genes coding for the ENaC subunits α , β and γ , respectively. Secondary PHA1 is typically a brief state of mineralocorticoid resistance in infants, associated with urinary tract malformations or infections. More than 130 cases have been reported since the 1980s (4). Many kinds of congenital obstructive uropathies such as ureteropelvic junction obstruction, ureterovesical junction obstruction, posterior urethral valves or ureterocele may cause PHA (5). Some rare cases of PHA as a result of systemic lupus erythematosus and sickle cell nephropathy have been reported, as well as certain drugs like angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, heparin, ketoconazole, cyclosporin, tacrolimus, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, beta blockers, spironolactone and potassium-sparing diuretics (6).

The clinical course is less severe in older infants than in neonates suggesting a pathophysiologic role for the tubular immaturity. In fact, cases of secondary PHA have been reported in the literature in infants aged younger than 7 months age. There is a significant decrease in incidence after postnatal third month. A review of 93 children with secondary PHA1 showed that 90% of patients were younger than 3 months, and all were younger than 7 months of age (7). Because obstructive uropathies are mostly seen in boys, 88% of patients with secondary PHA1 were male (8). Breast feeding has low sodium content which makes newborns more sensitive to sodium deficiency (5). In our case, the patient was 4-day-old at the time of admission and approximately 3 months old when treatment was stopped, which reflects those findings.

The pathogenesis of transient PHA has not been fully elucidated. The pathogenesis of this condition involves tubular dysfunction as a result of excess intrarenal pressure and intrarenal cytokines, leading to interstitial renal damage which causes tubular resistance to

aldosterone by directly affecting cellular responses or indirectly through modification in renal autacoids, such as prostaglandins (6). The renin-angiotensin-aldosterone system is highly activated in PHA, indicating renal tubular insensitivity to aldosterone. The diagnosis of PHA is thus confirmed by elevated aldosterone and renin levels (4). In our study, the diagnosis was delayed because of large variations in blood sodium and potassium levels. The severe polyuria and dehydration in our patient required massive fluid intake which in turn needed large quantities of electrolytes. This might explain those variations, considering the renal immaturity, which might be more severe in our case owing to prematurity. This immaturity might also be responsible for the transient elevated calciuria. The superior sagittal sinus thrombosis was attributed to the intense dehydration of the neonate, after common causes such as anticoagulant protein (S₂C and antithrombin III) deficiency or hyperhomocysteinemia were excluded.

The patient later started showing a more constant trend towards hyperkalemia and normonatremia, together with elevated urinary sodium and reduced urinary potassium. It is important to point out that he had normonatremia while already receiving sodium bicarbonate treatment, which was initiated when distal renal tubular acidosis was suspected. The initially elevated calciuria returned to normal values. Facing a, then more obvious, salt-wasting crisis, the foremost diagnosis considered was congenital adrenal hyperplasia. Blood cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels were normal.

Even though the clinical and laboratory features of primary type 1 PHA and secondary PHA are alike, their treatment and prognosis are very different. Thus, in patients diagnosed with PHA, the differentiation between primary and secondary PHA should be made initially. Assessment with urine culture and urinary ultrasonography are hence recommended (5). The main treatment in secondary PHA is medical and/or surgical treatment of the underlying cause. Moreover, correcting hyperkalemia and acidosis, together with replacement of salt wasting and rehydration are also necessary. Salt loss is supplemented by giving 3-20 mEq/kg/day sodium through NaCl or NaHCO₃ in secondary PHA. NaHCO₃ is preferred for sodium supplementation in patients with metabolic acidosis (5). Most authorities currently recommend a ≤ 6 mmol/L daily increase in sodium (8). In PHA, isotonic solutions correct not only volume depletion and hyponatremia but also hyperkalemia. Hence, treatment of hyperkalemia with β -agonists, insulin, or cation exchangers may not be necessary (8). Our patient received 5 mEq/kg/day of sodium.

In secondary PHA, there are no clear data on the duration of salt supplementation requirement. After medical or surgical treatment of underlying disease in these patients, the aldosterone response becomes normal and laboratory findings recover in a few days. However in a few cases, partial tubular resistance to aldosterone may persist for three years after early correction of congenital urinary tract obstruction (5). In our study,

the infant received sodium bicarbonate until the age of 3 months. Subsequently, all laboratory investigations were normal.

CONCLUSION :

PHA should be considered when dealing with salt wasting crisis in the newborn. Causes of secondary PHA should be looked for as their treatment and prognosis are different. Neonates with urinary tract infection or malformations should be examined for salt wasting crisis. Prevention of urinary tract infection is compulsory, thus showing the importance of antibiotic prophylaxis and circumcision. We also emphasize on the importance of repeating laboratory investigations because of variations in the early neonatal period due to renal immaturity.

Conflict of Interest :

the authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES :

- [1] Amin N, Alvi NS, Barth JH, Field HP, Finlay E, Tyerman K, et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2013;2013:130010.
- [2] Yakubov R, Ayman A, Kremer AK, van den Akker M. One-month-old girl presenting with pseudohypoaldosteronism leading to the diagnosis of CDK13-related disorder: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports.* 2019 Dec 29;13.
- [3] Fernandes-Rosa FL. Pseudohypoaldosteronism Type 1. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases.* Elsevier; 2019. p. 696–702.
- [4] Delforge X, Kongolo G, Cauliez A, Braun K, Haraux E, Buisson P. Transient pseudohypoaldosteronism: a potentially severe condition affecting infants with urinary tract malformation. *J Pediatr Urol.* 2019 May;15(3):265.e1-265.e7.
- [5] Korkut S, Akin L, Hatipoglu N, Özdemir A, Gündüz Z, Dursun I, et al. A potential serious complication in infants with congenital obstructive uropathy: Secondary pseudohypoaldosteronism. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(1):5.
- [6] Sethi SK, Wazir S, Bansal S, Khokhar S, Wadhvani N, Raina R. Secondary Pseudohypoaldosteronism Masquerading Congenital Adrenal Hyperplasia in a Neonate. *Kidney Int Rep.* 2018 May;3(3):752–4.
- [7] Bogdanović R, Stajić N, Putnik J, Paripović A. Transient type 1 pseudo-hypoaldosteronism: report on an eight-patient series and literature review. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2009 Nov;24(11):2167–75.
- [8] Memoli E, Lava SAG, Bianchetti MG, Vianello F, Agostoni C, Milani GP. Prevalence, diagnosis, and management of secondary pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol.* 2020 Apr 1;35(4):713–4.

Tuberculose pulmonaire pseudo-tumorale chez l'enfant : à propos d'une observation

Pulmonary tuberculous pseudotumor in a pediatric patient

Ben Ameer. S ^(1,3), Hamoudi. M ⁽²⁾, Belhaj. R ^(1,3), Elleuch. B ^(1,3), Maaloul. I ^(1,3), Kammoun. Th ^(1,3)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, C.H.U Hedi Chaker de Sfax, Sfax, Tunisie.

⁽²⁾ Service de pneumologie, C.H.U Hedi Chaker de Sfax, Sfax, Tunisie.

⁽³⁾ Faculté de médecine de SFAX.

RESUME :

Introduction : La forme pseudo tumorale parenchymateuse de la tuberculose est très rare chez l'enfant et présente une ressemblance clinique, bronchoscopique et radiologique avec les tumeurs malignes.

Observation : garçon âgé de 8 ans, suivi pour retard de croissance et cardiopathie congénitale type non compaction du ventricule gauche était hospitalisé pour pneumopathie bilatérale. L'examen clinique objectivait un amaigrissement de 2kg et une diminution des murmures vésiculaires à la base droite. La TDM thoracique montrait de multiples foyers de condensation droites et gauches nécrosées, à contours irréguliers étendus au médiastin moyen et englobant l'artère pulmonaire droite avec de multiples adénopathies latéro-trachéales droites et para-aortiques. Une cause tumorale ou une tuberculose ont été évoqués. L'IDR était à 17mm et la PCR BK dans le crachat positive. La fibroscopie bronchique montrait un tronc intermédiaire réduit en fente par une compression extrinsèque. Le diagnostic d'une forme pseudotumorale de tuberculose pulmonaire était retenu et le patient était mis sous traitement antituberculeux pendant 12 mois associé à une corticothérapie initiale. La sérologie VIH et l'étude de l'immunité notamment de l'axe IL12-INFgamma était normale. L'évolution clinique était favorable alors que sur le plan radiologique persistance d'une opacité calcifiée du lobe moyen.

Conclusion : La tuberculose pulmonaire pseudo tumorale est une forme rare de tuberculose avec des caractéristiques radio cliniques trompeuses. Un choix judicieux et hiérarchisé des différents moyens diagnostiques, permettrait de raccourcir le délai diagnostique et de diminuer le coût de santé associé à cette pathologie.

Mots-clés : Tuberculose pseudo-tumorale, enfant, TDM, fibroscopie, prise en charge.

ABSTRACT :

Introduction : The parenchymal pseudotumor form of tuberculosis is very rare in children and has a clinical, bronchoscopic and radiological resemblance to malignant tumours.

Case report : An 8-year-old boy, followed for growth retardation and congenital heart disease, was admitted to hospital with bilateral pneumonia. The clinical examination showed a weight loss of 2kg and a decrease in the right base vesicular murmurs. Chest CT showed multiple foci of necrotic right and left condensation, with irregular contours extending to the middle mediastinum and encompassing the right pulmonary artery with multiple right latero-tracheal and para-aortic adenopathies. A tumour or tuberculosis cause was suggested. The TST was 17mm and the BK PCR in the sputum was positive. Bronchial fibroscopy showed a slit-like intermediate trunk due to extrinsic compression. The diagnosis of a pseu-

Auteur-correspondant :

Dr Salma Ben Ameer

Adresse : Service de pédiatrie, C.H.U Hedi Chaker de Sfax, Route el Ain Km 0.5, 3029, Sfax (Tunisia).

Numéro téléphone : 0021698429490

Email : benameursalma@gmail.com

dotumour form of pulmonary tuberculosis was accepted and the patient was put on antituberculosis treatment for 12 months associated with an initial corticosteroid therapy. HIV serology and immunity studies, particularly of the IL12-INFgamma axis, were normal. The clinical course was favourable, while radiologically a calcified opacity of the middle lobe persisted.

Conclusion : Pseudotumor pulmonary tuberculosis is a rare form of tuberculosis with misleading radiological characteristics. A judicious choice of the different diagnostic methods would shorten the diagnostic delay and reduce the health costs associated with this disease.

Key words : Pulmonary tuberculous pseudotumor, children, CT scan, fibroscopy, management.

INTRODUCTION :

La tuberculose (TB) pédiatrique reste un problème de santé majeur au niveau mondial, avec plus d'un million de nouveaux cas chaque année chez les enfants de moins de 15 ans, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1, 2). La forme pseudo tumorale parenchymateuse de la tuberculose est très rare chez l'enfant et l'adulte et présente une ressemblance clinique, bronchoscopique et radiologique avec les tumeurs malignes. Elle peut être confondue avec un sarcome intra thoracique ou un blastome pleuropulmonaire(3,4). Nous proposons de discuter à travers une observation pédiatrique de tuberculose pseudo-tumorale les particularités clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutive de cette forme de tuberculose pulmonaire.

OBSERVATION :

Un garçon âgé de 8 ans et 2 mois, était admis à pour pneumopathie. Il était issu d'une grossesse gémellaire compliquée de prématurité(34SA) et retard de croissance intra-utérin avec poids de naissance=1600grammes. Il a été suivi à notre consultation pour retard staturo-pondéral, syndrome de polysplénie avec cardiopathie congénitale type non compaction du ventricule gauche avec une fonction ventriculaire gauche normale. Au cours de son suivi, une radiographie du thorax demandée dans le cadre du contrôle de sa cardiopathie a montré l'aspect de pneumopathie bilatérale. Par ailleurs, pas de toux, pas de dyspnée, pas de fièvre, notion d'anorexie avec un amaigrissement chiffré de 2 kg. L'examen à l'admission trouvait un enfant apyrétique, eupnéique, Sao₂=96% à l'air ambiant. L'auscultation pulmonaire trouve une diminution des murmures vésiculaires au niveau de la base droite+ râles crépitants bilatéraux, Pouls = 60/min, Auscultation cardiaque = souffle systolique. Par ailleurs, pas d'HSMG, pas d'adénopathies palpables. Le bilan biologique : NFS : GB= 8340/mm³ Hb=10,8 g/l Plaquettes=8666000/mm³, CRP= 40mg/l, VS= 90 1ère heure, Urée = 5,8mmol/l; créatinémie= 36umol/l. La radiographie thoracique

à l'admission montrait une opacité alvéolaire lobaire moyenne, et deux opacités bi-apicales mal limitées (figure N°1).



Figure 1 : Radiothorax à l'admission : opacité alvéolaire lobaire moyenne, deux opacités bi-apicales mal limitées.

Devant ces données, l'enfant a été mis sous toptapen 150mg/kg/jour et clarithromycine et un scanner thoracique a été réalisé. (Figure N°2).

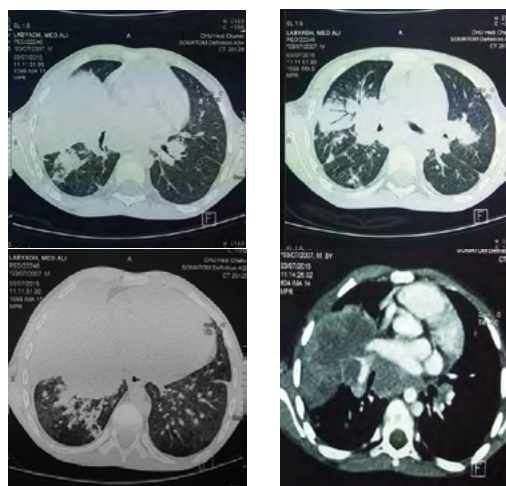


Figure 2 : TDM thoraco-abdominale : coupe axiale fenêtre parenchymateuse (A, B, C) et médiastinale(D).

Deux foyers de condensation pulmonaire massivement nécrosés à contours irréguliers, à rehaussement hétérogène étendus du médiastin moyen vers le lobe moyen (80mm) et vers le Fowler (48mm), englobant l'artère pulmonaire et ses premières bronches de division. Deux foyers de condensation nécrosés à contours irréguliers étendus du hile gauche au culmen mesurant 32 et 30mm de grand axe. Des adénopathies latéro-trachéales droites et para-aortiques. Multiples micronodules pulmonaires bilatéraux et diffus de topographie sous pleurale prédominante. Trachées et bronches souches et segmentaires de 1er ordre libre., polysplénie associé à un pancréas court et un syndrome d'interruption de la veine cave inférieure.

Reprise de l'interrogatoire : notion de contage tuberculeux par la grand-mère âgée de 83 ans, tuberculose pulmonaire bilatérale, bacillifère, culture non faite et qui a bien évolué sous traitement conventionnel (cette notion de contage n'a pas été

déclarée que secondairement). Pour les tests immunologiques, l'IDR était positive à 17 mm, le Quantiféron = non fait. La PCR BK dans le crachat était positive avec une résistance à la rifampicine non détectée. L'examen direct BK était faiblement positif sur un seul prélèvement alors que la culture était négative.

La fibroscopie bronchique révélait un tronc intermédiaire réduit en fente par une compression extrinsèque sur sa face antérieure, pas de masse ou granulome endo-bronchique. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire a été évoqué devant la notion de contage tuberculeux, IDR positive, avec PCR GENEXPERT positive. Cependant devant les données de l'imagerie, une cause tumorale a été suspectée après discussion avec les radiologues. Une biopsie pulmonaire scanno-guidée a été réalisée. L'étude anatomo-pathologique concluait à une inflammation granulomateuse avec nécrose caséeuse. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire dans sa forme pseudo-tumorale a été alors retenu chez un enfant âgé de 8 ans ayant un retard de croissance avec un syndrome de polysplénie et une cardiopathie congénitale à type de non compaction du ventricule gauche. La prise en charge thérapeutique comportait la déclaration de la maladie, enquête familiale avec instauration d'un traitement antituberculeux débuté par une forme combinée RHZE (10mg/kg pour IZ et 15 mg/kg pour RMP+30mg/kg PZD+20mg/kg ETB). Une Corticothérapie a été instaurée après la réalisation de la fibroscopie bronchique (2 mg/Kg pendant 3 semaines puis dégression). Devant cette forme extensive de tuberculose pulmonaire, un déficit immunitaire a été suspecté. La sérologie VIH était négative. Un bilan immunitaire avec un phénotypage lymphocytaire, un test de transformation lymphoblastique, un test au nitrobleu de tetrazoluim = normaux. L'exploration de l'axe IL12/ INFgamma : expression normale du récepteur IL12-INFgamma. Anomalie de production d'INF gamma(204pg/ml). Un deuxième test réalisé était normal. L'évolution sur le plan clinique sous traitement antituberculeux : apyrexie, état général conservé avec à l'auscultation pulmonaire : diminution du murmure vésiculaire au niveau de la base pulmonaire droite. Sur le plan biologique, pas d'anémie, de cytopénie ou thrombopénie, bilan hépatique normal, persistance d'une VS modérément accélérée. Sur le plan bactériologique : Recherche de BK négative, Sur le plan radiologique : persistance du foyer du lobe moyen (Figure 3 et 4).



Figure 3 : Radiothorax à 2 mois de traitement.

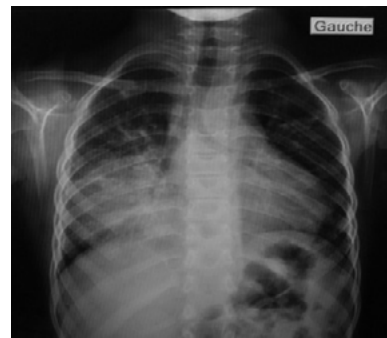


Figure 4 : Radiothorax à 4 mois de traitement.

TDM thoraco-abdominale de contrôle (10 mois de traitement) : aspect stable de la condensation parenchymateuse lobaire moyenne légèrement nécrosée entourée par une coque périphérique calcifiée, cette condensation s'étend vers la région médiastino-hilaire, englobant l'artère lobaire moyenne, la veine pulmonaire supérieure droite et obstruant la bronche lobaire moyenne. Devant ces données évolutives nous avons discuté soit une mauvaise observance du traitement antituberculeux ; Un sous dosage, l'izonidémie sous la posologie de 10mg/kg/j = 3,24 avec un indice d'acétylation à 0,42 soit un acétyleur long d'où l'adaptation de la posologie ; Une antibio-résistance mais une résistance à la rifampicine non détectée par la PCR GENEXPERT ; Une greffe aspergillaire mais l'antigénémie aspergillaire était négative. La décision était de prolonger le traitement antituberculeux pour une durée totale de traitement de 12 mois. la radiothorax en fin de traitement montrait une opacité calcifiée du lobe moyen(Figure 5).



Figure 5 : Radiothorax à 12 mois de traitement : opacité calcifiée du lobe moyen.

Un scanner thoracique réalisé 3 mois de l'arrêt du traitement : présence au niveau du segment ventral du lobe moyen d'une masse hypo dense mesurant 55x45 mm présentant une paroi calcifiée avec des calcifications serpiginieuses pariétales et à l'intérieur de la masse. Une chirurgie a été discutée devant la persistance de ce foyer du lobe moyen mais refusée par les parents vu le terrain de cardiopathie. Au dernier contrôle, pas de symptômes, état général conservé, diminution des murmures vésiculaires à la base droite. Un scanner thoracique avec un contrôle cardiologique sont prévus.

DISCUSSION :

La tuberculose pulmonaire pseudo-tumorale (TBPT) est une forme rare représentant entre 3,5 et 4,5 % des cas chez les patients immunocompétents en population adulte (4). Elle est plus fréquente chez le patient immunodéprimé. Une étude faite par l'équipe du service de pneumologie au pavillon 2 de l'hôpital Abderrahmen Mami, Ariana en Tunisie sur une période de 11 ans, 12 cas de TBPT ont été colligés parmi 341 cas de TP (3,5 %). Une autre étude rétrospective Tunisienne menée de 2003 à 2016, au service de pneumologie de l'hôpital La Rabta, 17 patients avec tuberculose pseudo tumorale thoracique ont été colligés. En population pédiatrique, des observations isolées sont décrites (Tableau 1). Un cas a été rapporté en Russie en 1969 chez une fille de 5 ans immunocompétente sans antécédents de tuberculose. Deux cas publiés en 1998 par Cherian et al, le premier était un nourrisson de 1 an et demi, le 2ème était un enfant de 3 ans sans contexte de contagion tuberculeux connu (5). En 2007, un autre cas originaire du Brésil a été publié, il s'agit d'un enfant immunocompétent âgé de 10 ans sans notion de contagion tuberculeux. Mohakud et al, ont rapporté en 2021 une observation chez un nourrisson de 19 mois. Dans notre cas, l'âge était de 8 ans et 2 mois. La tuberculose pseudo tumorale survient souvent chez les patients infectés par le VIH, elle est rare chez les immunocompétents. Chez un certain nombre de malades présentant une infection sévère liée à une mycobactérie, certains arguments suggèrent une origine génétique à cette susceptibilité, l'existence de cas familiaux d'infection mycobactérienne ou d'une consanguinité parentale, ces manifestations constituent un type de déficit immunitaire décrit sous le nom de syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes. Chez notre patient la sérologie VIH était négative. Le bilan immunitaire avec exploration de l'axe IL12/ INF gamma était normal. La tuberculose pseudo tumorale est caractérisée par un tableau radio-clinique atypique et trompeur, ce qui rend le diagnostic le plus souvent difficile et tardif. En population adulte, les manifestations cliniques sont aussi non spécifiques, une toux sèche ou productive, des douleurs thoraciques, des hémoptysies et des signes généraux (fièvre, anorexie, amaigrissement) sont diversement rapportés par les patients, mais il semble que la toux et les signes généraux soient les symptômes les plus fréquents. Dans l'étude de R franco et al (5), il s'agissait d'un enfant, âgé de 10 ans qui s'est présenté avec une douleur thoracique avec un examen clinique normal. Dans l'étude de Mohakud, Le motif de consultation était une fièvre. Dans notre cas l'enfant présentait des signes généraux avec une anorexie et un amaigrissement avec à l'examen pulmonaire une abolition des murmures vésiculaires au niveau de la base droite. Les manifestations radiologiques sont variées, il s'agit essentiellement d'opacités nodulaires ou masses, soit parenchymateuses soit hi-

lares, à contours irréguliers le plus souvent, d'un élargissement médiastinal en rapport avec des adénopathies, parfois des opacités rétractiles, des troubles de ventilation, ou des pleurésies peuvent se voir. Dans notre cas la radiographie thorax de face a montré une volumineuse opacité alvéolaire lobaire moyenne et deux opacités bi apicales mal limitées. Trois aspects tomographiques sont observés au cours de la tuberculose pseudo tumorale : Les nodules, les masses, les condensations parenchymateuses. La taille des masses est variable. Les contours peuvent être nets et réguliers, lobulés et irréguliers ou spiculés. Les calcifications intra lésionnelles peuvent être diffuses, centrales ou lamellaires concentriques comme typiquement observées dans les tuberculomes, mais elles peuvent être excentrées. Quand les lésions sont excavées, la paroi de l'excavation peut être épaisse comme dans le carcinome pulmonaire ou fine et régulière. La prise de contraste annulaire périphérique est également évocatrice de la tuberculose. Elle correspond à la capsule fibreuse et épithélioïde du granulome délimitant la portion centrale hypodense non rehaussée correspondant à la nécrose caséuse (6). Comme dans la tuberculose pulmonaire maladie, les lésions prédominent au niveau des segments apicaux et dorsaux des lobes supérieurs et les segments apicaux des lobes inférieurs avec une prédominance du côté droit. Les masses et les nodules de tuberculose pseudo tumorale peuvent être de siège périphérique ou proximal. La TDM permet de rechercher les signes associés aux nodules et aux masses de tuberculose pseudo tumorale : les micronodules centro-lobulaires et les nodules acinaires péri-lésionnelles ou controlatérales. Chez notre patient, le scanner thoracique a montré des foyers de condensations pulmonaire massivement nécrosés, à contours irréguliers bilatérales, qui à droite sont étendus du médiastin moyen vers le lobe moyen et englobant l'artère pulmonaire. Ces foyers étaient associés à des ADP et de multiples micronodules pulmonaires. Ces données étaient comparables avec ceux de la littérature. Dans l'étude de Franco et al (5), la radiographie du thorax a révélé un élargissement du médiastin supérieur dû à une formation expansive paratrachéale droite. La TDM thoracique montrait une masse solide de 5 cm du médiastino-antéro-supérieure droite, aux contours bosselés, contenant des zones hypo-denses avec adénopathies calcifiées. Ces lésions exerçaient un effet de masse sur la paroi latérale droite de la trachée. Dans la TBPT, Les prélèvements bactériologiques sont rarement positifs aux cultures. Cela est lié au caractère solide et mal oxygéné des lésions caséuses. Pour notre enfant le frottis était faiblement positif avec culture négative ce qui était comparable avec l'étude de Mohakud (7). L'endoscopie bronchique apporte fréquemment des arguments diagnostiques importants chez les enfants suspects de tuberculose pulmonaire (8). En effet, 40 à 60 % des enfants

avec TM et radiographie de thorax anormale ont une atteinte endo-bronchique très évocatrice, et directement visualisable en endoscopie(8). À la bronchoscopie la tuberculose pseudo tumorale, peut se présenter sous la forme d'une masse ou d'une ulcération endobronchique. Dans les formes sans lésion endobronchique, la présence de sécrétions blanchâtres sous muqueuses adhérentes correspondant à du caséum doit inciter à rechercher une tuberculose. Dans notre cas la fibroscopie bronchique a montré : un tronc intermédiaire réduit en fente par une compression extrinsèque sur sa face antérieure, pas de granulome endobronchique. Devant un aspect tomodynamométrique évocateur d'un néoplasie, une preuve histologique et une biopsie trans-pariétale scanno-guidée doit être discutée avec les radiologues en l'absence de contacts vasculaires étroits avec la masse. Une thoracoscopie diagnostique en concertation avec les Chirurgiens, peut être indiquée si la biopsie trans-pariétale scanno-guidée est de réalisation difficile. Dans notre cas, une biopsie trans-pariétale scanno-guidée a été réalisée après discussion avec les radiologues. Pour l'étude de Mohakud, une biopsie percutanée guidée par échographie a été faite. Concernant la prise en charge thérapeutique, on dispose de peu de données concernant le traitement de la tuberculose pseudo-tumorale chez l'enfant. Contrairement aux difficultés diagnostiques, le traitement de la TBPT est souvent facile et est basé sur les antituberculeux aux posologies usuelles. La durée du traitement en cas de TBPT est décidée en fonction des données évolutives. Dans notre observation une chimiothérapie antituberculeuse a été instaurée et poursuivie pendant 12 mois. Dans l'étude de S Mohakud, une chimiothérapie antituberculeuse a été instaurée et poursuivie pendant 10 mois(7). Dans l'étude rétrospective Tunisienne menée de 2003 à 2016, au service de pneumologie de l'hôpital La Rabta et incluant dix-sept patients adultes avec tuberculose pseudo tumorale thoracique, la durée moyenne du traitement antituberculeux était de 8,7 mois avec des extrêmes allant de six à 18 mois. Les traitements médicamenteux doivent être accompagnés d'une nutrition correcte afin de corriger les éventuelles carences et états de dénutrition ce qui est primordial. En effet l'amaigrissement et les mauvaises conditions hygiéno-diététiques sont des facteurs importants dans le développement de la maladie et dans ses répercussions cliniques. Une attention particulière doit être portée à cet état nutritionnel, afin d'éliminer les déficits en vitamines et favoriser la prise de poids avec un régime équilibré et adapté. La corticothérapie se discute cependant dans les aggravations dites « paradoxales » où la restauration de l'immunité sous traitement provoque une aggravation des lésions radiologiques (augmentation de la taille des adénopathies) et contraste avec une amélioration clinique (2). Une corticothérapie adjuvante à la dose de 0,5 mg/kg/jour est prescrite pendant 3 à 6

semaines aux premiers stades de la maladie pour prévenir la progression des lésions vers la fibro-sténose suivie d'une dégression progressive sur quelques semaines(9). Chez notre patient une corticothérapie a été indiquée devant l'atteinte médiastinale. L'évolution sous traitement antituberculeux est généralement favorable, cependant certaines complications peuvent survenir(10) : à type de Sténose, de bronchectasies, et de broncholithiase et nécessiter des traitements instrumentaux par le laser, la cryothérapie, et la dilatation par ballonnet ou un traitement chirurgical(10). La chirurgie en cas de tuberculose pseudo-tumorale est le plus souvent réalisée à titre diagnostique. Cependant, Il persiste des indications de résection parenchymateuse à visée thérapeutique discutée avec une équipe pluridisciplinaire. Elle nécessite une évaluation fonctionnelle respiratoire et une préparation rigoureuse à l'intervention. Dans l'étude d'Ouarssaniau Maroc, l'évolution était favorable sous traitement anti bacillaire avec nettoyage radiologique(4). Aussi Dans l'étude de Mohakud, le suivi après 3 mois a montré une amélioration clinique et radiographie. Dans notre observation, l'évolution clinique était favorable alors que sur le plan radiologique persistance d'une opacité calcifiée du lobe moyen. La chirurgie a été discutée mais refusée par les parents vu le terrain de cardiopathie. Dans l'étude rétrospective Tunisienne menée de 2003 à 2016, au service de pneumologie de l'hôpital La Rabta et incluant dix-sept patients adultes avec tuberculose pseudo tumorale thoracique, l'évolution était favorable dans neuf cas. Pour les trois autres patients, apparition d'autres localisations tuberculeuses réalisant une tuberculose disséminée chez un patient, une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme cérébral chez le deuxième et un syndrome du lobe moyen chez le dernier nécessitant le recours secondaire à la chirurgie.

CONCLUSION :

La tuberculose pulmonaire pseudo tumorale est une forme rare de tuberculose avec des caractéristiques radio cliniques trompeuses. Un choix judicieux et hiérarchisé des différents moyens diagnostiques, permettrait de raccourcir le délai diagnostique et de diminuer le coût de santé associé à cette pathologie.

REFERENCES :

- [1] Organization WH. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization; 2013.
- [2] Guide-PNLT-2018. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/actualite/2018/octobre/30102018Guide-PNLT-2018.pdf>.
- [3] Snene H, Mansour AB, Toujani S, Salah NB, Mjid M, Ouahchi Y, et al. La tuberculose pseu-

dotumorale, un diagnostic difficile. *Rev Mal Respir.* 2018;35(3):295-304.

- [4] Ouarssani A, Atoini F, Reda R, Lhou FA, Rguibi MI. Forme pseudotumorale de la tuberculose pulmonaire et les difficultés diagnostic: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J.* 2013; 14: 81.
- [5] Franco R, Santana MA, Coelho Filho JC, Pereira-Silva JL. Pseudotumoral form of primary progressive tuberculosis: a diagnosis to be considered. *Braz J Infect Dis.* 2003;7:166-70.
- [6] Sreevatsan S, Pan XI, Stockbauer KE, Connell ND, Kreiswirth BN, Whittam TS, et al. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(18):9869-74.
- [7] Mohakud S, Purkait S, Patel S, Satapathy AK. Pulmonary tuberculous pseudotumor in a pediatric patient-A diagnostic dilemma. *J Postgrad Med.* 2021;67(1):49.
- [8] Delacourt C. Particularités de la tuberculose chez l'enfant. *Rev Mal Respir.* 2011;28(4):529-41.
- [9] Hasan A, Iqbal N, Khawaja MA, Yousuf A, Masood A, Malik Y. Managing a Large-Size Adrenal Cyst by Hand-Assisted Laparoscopic Surgery in a Young Male. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28:S28-30.
- [10] Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN. Parenchymal pseudotumoral tuberculosis: case series and systematic review of literature. *Respir Med.* 2008;102(3):382-9.

Congenital chloride diarrhea : a case report

Ismail. A, Houcème. A, Ayadi. I, Ben Ali. M, Ben Hamida. E

Department of Neonatology. Charles Nicolle Hospital of Tunis.

ABSTRACT :

Congenital chloride diarrhea (CCD) is a disorder of intestinal electrolyte absorption rarely reported in neonatal period. It consists of secretory diarrhea resulting into polyhydramnios and preterm birth, abdominal distention, and electrolytes disorders. We report a case of CCD in a newborn with a new mutation of the SLC26A3 gene.

BACKGROUND :

Congenital chloride diarrhea (CCD) is a rarely reported cause of congenital diarrhea in neonatal period. It is a rare autosomal recessive disease. It is due to an electrolyte transport defect of chloride in exchange for carbonic acid (H_2CO_3) within the apical membrane of ileal and colonic epithelium resulting in prenatal-onset diarrhea with high fecal chloride [1,2]. Various mutations in SLC26A3 gene are responsible for this disease. In the prenatal period, the symptoms of CCD may include polyhydramnios, abdominal bloating and preterm labor. In the postnatal period, the early symptoms include watery diarrhea, abdominal distension, hypokalemia, hypochloremia, hyponatremia, and metabolic alkalosis. The diagnosis can be confused with Batter syndrome, Gitelman syndrome, renal tubular acidosis, and cow's milk protein intolerance [3]. We report an original case with clinical prenatal and postnatal phenotype of CCD confirmed by genetic analysis.

CASE PRESENTATION :

A girl with a family history of several early deaths in a dehydration chart with a 13-year-old sister suffering from an undetermined congenital secretory diarrhea. Prenatal ultrasound showed bowel dilation and polyhydramnios. the first hour of life, the newborn presented abundant watery diarrhea and non-glair-bloody stool with abdominal bloating. Fig 1 and 2.



Figure 1 : Watery diarrhea and non-glair-bloody stool.



Figure 2 : Abdominal radiograph showing bowel distension .

Laboratory findings showed metabolic alkalosis (pH = 7.6 ; HCO_3^- = 15 mmol/L), hyponatremia (serum sodium = 133 mEq/L), hypokalemia (serum potassium= 3 mEq/L), hypochloremia (serum chloride 93 mEq/L). Stool pH was 6. Stool analysis showed very high chloride levels of 135 mmol/L (normal value <90 mmol/L) as well as elevated sodium levels of 133 mmol/L (normal value <30 mmol/L). Normal urinary electrolytes ruled out Bartter syndrome. Cow's milk

protein allergy ruled out (Negative specific IgE). The newborn had a prompt response to intravenous infusion of electrolytes. She received oral electrolytes supplementation. Hence electrolytes were in normal ranges, alkalosis did not reoccur. Association of family history, hydramnios, abdominal distension, diarrhea, and blood and stool electrolytes disorder raised strong suspicion of congenital chloride diarrhea. Genetic analysis confirmed the diagnosis showing a deletion in both alleles at the 8th intron of the SLC26A3 gene in the homozygous state in our patient.

DISCUSSION :

We report a rare case of CCD in a preterm infant. Diagnosis was initially suspected based on a rich family history, prenatal manifestations and early clinical and biological signs. A systematic review reporting information on 193 CLD patients mentioned that the most common anamnestic features were positive family anamnesis for chronic diarrhea (44.4%), consanguinity (75%), polyhydramnios (98.3%), preterm delivery (78.6%), and delayed passage of meconium (60.7%). [4] The most important clinical sign of CCD is the presence of chronic diarrhea. In literature report, the chronic diarrhea, especially in the neonatal period, is not always noted and is often masked by other disorders [5] while the mean age at diarrhea onset was 6.63 days [4]. However, in the reported case, watery diarrhea since the first hour of life represented a particularity. We considered Bartter syndrome as our differential diagnosis based on hypochloremia, hypokalemic and metabolic alkalosis. These diagnosis were ruled out. The observed electrolyte disorders were metabolic alkalosis, hyponatremia, hypokalemia, and hypochloremia. With the stool chloride concentration being >90 mmol/L after the treatment [1]. The median age of diagnosis in CCD was 23 days [1]. Our patient had a complete and typical presentation, and the diagnosis was confirmed at the fifth day of life. Two Tunisian observations were reported in infants, a 6 month old girl and a 9 month old. The two cases were confirmed by genetic analysis [2]. Our observation was the first neonatal case reported and it was a rare variant not reported in the GnomAD database in the homozygous state nor in the ClinVar and HGMD databases. Soon after diagnosis, lifesaving salt-substitution therapy can protect the patient from dehydration, electrolytes disorders with activation of the renin-aldosterone system.

CONCLUSION :

Congenital chloride diarrhea (CCD) is a rare cause of diarrhea during neonatal period. The reported case presented with prenatal and postnatal typical clinical and biological signs. Genetic analysis confirmed the diagnosis and showed a new mutation.

REFERENCES :

- [1] Congenital chloride diarrhea in patient with SLC26A2 mutation – analysis of the clinical phenotype and differential diagnosis. M Sun, N Tao, X Liu, et al. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2020 Nov 16;42259.
- [2] SLC26A3 gene mutations in Tunisian patients with congenital chloride diarrhea. O Azzabi, I Fetni, I Selmi et al. *Tunis Med* 2016 Jan;94(1):83.
- [3] Congenital chloride diarrhea needs to be distinguished from Bartter and Gitelman syndrome. N Matsunoshita, K Nozu, M Yoshikane et al. *J Hum Genet* 2018 Jul; 63(8):887-892.
- [4] Congenital chloride diarrhea clinical features and management: a systematic review. L Di Meglio, G Castaldo, C Mosca et al. *Pediatric Research* 2021; 90, 23-29.
- [5] Prenatal and Postnatal Manifestations of Congenital Chloride Diarrhea Due to a Heterozygote Variant of the SLC26A3 Gene: A Case Report. I Cendal, A Szafrńska, T Fuchs et al. *Front Pediatr*. 2021 December; 20.

Une embolie pulmonaire massive bilatérale compliquant une envenimation par un vipère chez un enfant

A massive bilateral pulmonary embolism complicating viper envenomation in a child

Tilouche. S ^(1,2), Ghorbel. S ^(1,2), Kahloul. N ^(1,2), Alilech. S ^(1,2), Soyah. N ^(1,2),
Tej. ^(1,2), Kebaili. R ^(1,2), Chouchene. N ⁽³⁾, Boutrif. M ^(1,4),
Bouguila. J ^(1,2), Boughamoura. L ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Sousse, Faculté de Médecine Sousse, 4000, Sousse. Tunisie:

⁽²⁾ Hôpital Farhat Hached, Service de Pédiatrie, 4002, Sousse, Tunisie

⁽³⁾ Hôpital Farhat Hached, Service de Radiologie, 4002, Sousse, Tunisie

⁽⁴⁾ Hôpital Sahloul, Service de chirurgie plastique réparatrice, esthétique et des brûlés, 4054, Sousse, Tunisie

RESUME :

L'envenimation par morsure de vipère représente une urgence thérapeutique. Les morsures sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans le monde. Nous rapportons un cas d'embolie pulmonaire, situation rare au décours des envenimations vipérines chez l'enfant. A travers ce cas clinique, nous discutons les liens physiopathologiques entre l'envenimation et l'embolie pulmonaire et la place de l'héparinothérapie dans la prise en charge de ces malades.

Mots-clés : Envenimation – vipère – Enfant-. Thrombose- Embolie pulmonaire- héparine.

ABSTRACT :

Envenomation by viper complicated by pulmonary embolism is a therapeutic emergency. They are most commonly associated to an important human morbidity and mortality in many parts of the world. We report a case of pulmonary embolism, a rare situation in the wake of viperine envenomation in a child. Through this clinical case, we discuss the pathophysiological links between envenomation and disease and the place of heparinotherapy in the management of these patients.

Keywords : Envenomation -viper · -Child. · Thrombosis · Pulmonary embolism · Heparin.

INTRODUCTION :

Les morsures de vipère représentent un véritable problème de santé publique dans plusieurs pays, non seulement pour leur fréquence et leur gravité mais aussi pour les difficultés de leur prise en charge [1]. Elles sont plus graves chez les enfants [2]. La survenue d'une maladie thromboembolique est une situation rare au cours des envenimations vipérines [3]. En Tunisie, cette pathologie reste sous-estimée et mal appréhendée par les médecins tunisiens. Cette situation représente ainsi un véritable défi pour les pédiatres puisqu'elle impose une prise en charge rapide et ciblée. C'est dans ce

contexte que nous rapportons un cas d'embolie pulmonaire qui a compliqué les suites d'une morsure de vipère malgré un héparinothérapie instaurée d'emblée. Nous discutons les liens physiopathologiques entre l'envenimation et la maladie thromboembolique d'une part et, d'autre part, la place de l'héparinothérapie dans la prise en charge des syndromes vipériens.

OBSERVATION :

Nous rapportons l'observation d'un enfant âgé de 3 ans et 6 mois, sans antécédents pathologiques notables, qui a été transféré de Sidi Bouzid, après

Auteur-correspondant :

Dr Samia Tilouche

Adresse : Service de Pédiatrie, Hôpital Farhat Hached Sousse.

E-mail : samiatilouche@yahoo.fr

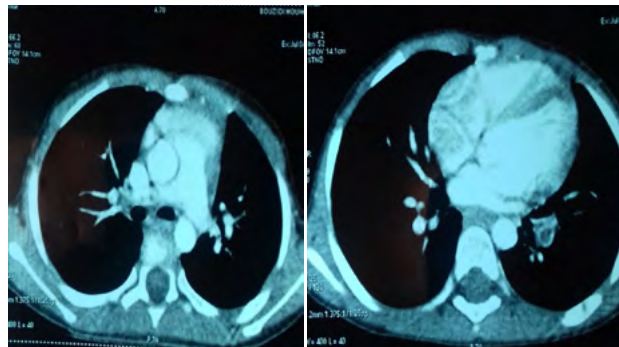
8 heures d'une morsure de vipère au niveau du bord interne du pied gauche. L'enfant a reçu une première injection d'une immunothérapie antivenimeuse, 1 heure après la morsure. A l'admission, il était apyrétique, conscient, mais angoissé. Il avait des vomissements et se plaignait de paresthésies du membre. La pression artérielle était à 106/80 mmHg, la fréquence cardiaque était à 132 battements par minute. Le membre inférieur gauche était douloureux et œdématié du pied jusqu'au genou, avec présence d'une ecchymose du pied gauche (Photo 1).



Photo 1 : Aspect du membre inférieur gauche 8 heures après la morsure : œdème étendu et ecchymose

Le signe de Homans était positif. Le grade de sévérité II était retenu et le patient était admis en réanimation. A la biologie, le taux d'hémoglobine était à 11,7 g/dl ; les plaquettes étaient à 130000 éléments/ μ L avec des globules blancs à 28000 /mm³ ; le temps de prothrombine (TP) était à 40 %, le temps de céphaline activée (TCA) à 26 seconde ; l'ionogramme sanguin, la fonction rénale, les transaminases, le pro Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP), et les troponines étaient normaux. Le traitement symptomatique consistait en une oxygénothérapie par masque à haute concentration, une analgésie intraveineuse par paracétamol, une désinfection de la plaie, une administration prophylactique d'amoxicilline-acide clavulanique avec une injection d'une deuxième dose d'immunothérapie antivenimeuse : FAV-Afrique® en 20 minutes et administration d'héparine à dose préventive. Une première échographie doppler veineuse du membre inférieur gauche réalisée 2 heures après l'admission, était sans anomalies. La deuxième échographie doppler pratiquée 16 heures après, avait conclu à l'absence de signes d'ischémie aiguë du membre inférieur gauche avec présence d'une thrombose veineuse profonde intéressant la veine fémorale superficielle dans son tiers moyen et inférieur. Il était alors traité par héparine non fractionnée : dose de charge 50U/Kg puis 20 U/Kg/h en continu ; avec adaptation des doses selon le TCA.

Après 48 heures de la morsure, l'évolution était marquée par l'extension de l'œdème local initialement en regard de la cheville vers le mollet et la racine de la cuisse avec une augmentation du périmètre du mollet et de la cuisse ainsi que la face dorsale du pied gauche. L'enfant était en attitude d'équin douloureux. Une incision de décharge était pratiquée avec la mise d'un pansement aspiratif à pression négative : « VAC thérapie » après 3 jours. Une semaine après, le patient a présenté un tableau de détresse respiratoire aiguë avec une fréquence respiratoire à 28 cycles par minute et une SpO₂ à 93 % à l'air ambiant. La fréquence cardiaque était à 146 battements par minute et la pression artérielle à 110/65 mm Hg ; une hépatomégalie a été retrouvée à l'examen avec une flèche à 8 cm avec apparition d'une turgescence des veines jugulaires. Le scanner thoracique injecté confirmait l'embolie pulmonaire massive en montrant un thrombus endoluminal des deux artères pulmonaires (Figure 1 et 2).



Figures 1 et 2 : Le scanner thoracique injecté confirmait l'embolie pulmonaire massive en montrant un thrombus endoluminal des deux artères pulmonaires.

Les D-dimères étaient élevés à 3500 nG/mL. L'hémoglobine était à 13 g/dL, le TP et le TCA étaient normaux, les plaquettes à 490000 éléments/ μ L et la CRP à 30 mg/L. La recherche des anticorps anti-B2 glycoprotéine I et anti-cardiolipine étaient négative. L'électrocardiogramme (ECG) montrait une tachycardie sinusale sans troubles de la repolarisation. L'échocardiographie transthoracique était sans anomalies. Le patient était traité par héparine de bas poids moléculaire. Après 36 jours d'hospitalisation une greffe de peau était réalisée. L'évolution était favorable avec relais par traitement anti-vitamine K pendant six mois.

DISCUSSION :

Les morsures de vipères, constituent une urgence médico-chirurgicale préoccupante. En raison d'une masse corporelle plus faible, leurs conséquences sont plus sévères chez l'enfant que chez l'adulte avec une plus grande fréquence d'envenimations graves dans des séries pédiatriques [2, 4]. La criticité des envenimations pédiatriques en Tunisie est difficile à apprécier en raison de l'absence de statistiques fiables. La prise en charge des envenimations vipérines est basée d'une part sur la gradation

clinique et biologique et la meilleure définition des signes précoces de gravité (Tableau I) [5].

Tableau 1 : Gradation clinique des morsures et des envenimations vipérines d'après Audebert et al. [5].

0 :	Morsure blanche Traces de crochets au niveau de la morsure, absence d'œdème ou de Réaction locale
I :	Mineure : (Œdème local, absence de signes généraux)
II :	Modérée : Œdème régional du membre et/ou symptômes généraux modérés (Hypotension modérée, malaises, Vomissements, douleurs abdominales, diarrhées)
III :	Œdème extensif atteignant le tronc et/ou symptômes généraux sévères (Hypotension prolongée, choc, réaction anaphylactoïde, atteintes viscérales)

Pour les envenimations de grade II, les signes cliniques comportent une hypotension artérielle sévère, des signes de neurotoxicité, un syndrome muscarinique like ou une rhabdomyolyse massive. Une extension régionale de l'œdème, voir un syndrome compartimental peuvent être observés [6]. Notre patient était classé en grade II, l'évolution était subaigüe sur 8 à 24 heures avec constatation d'une sévérité notable avec des signes locaux évoluant rapidement vers un syndrome de loge. Le syndrome vipérin pouvait associer des désordres de l'hémostase [7]. Il s'agit souvent d'un état d'hypocoagulation avec un syndrome hémorragique [8]. En revanche, la survenue d'une embolie pulmonaire est un événement rare et peu décrit dans la littérature médicale [9]. Le venin de serpent est une riche source de principes actifs qui peuvent inhiber ou activer l'agrégation plaquettaire par des mécanismes variés mais peu connus [10]. En expérimentation, l'injection de venin entraîne des thromboses de la veine cave et de l'aorte. En effet ; les venins agissent par activation de la prothrombine ou des facteurs V et X et par l'action d'enzymes « thrombine-like » aboutissent à la constitution d'un réseau de fibrine. Chez l'homme les thromboses des petits vaisseaux au voisinage de la morsure sont classiques par contre les thromboses veineuses ou artérielles systémiques sont exceptionnelles. Les thromboses sont retrouvées au cours du syndrome inflammatoire par augmentation du fibrinogène et à des plaquettes qui sont alors pro thrombotiques et par l'effet des venins de vipères qui ont une activité pro-coagulante à faible dose sur certains terrains hématologiques [11]. Les thrombi ainsi formés sont instables, ce qui aboutit à une hypofibrinogénémie durable et à un tableau hémorragique [7]. Une héparinothérapie préventive est souvent indiquée dans les envenimations de haut grade ; mais il a été démontré qu'à la phase aiguë de la morsure, l'héparinothérapie est inefficace, potentiellement dangereuse et contre-indiquée, y compris dans les cas de thromboses avérées dont sont responsables les espèces *B. lanceolatus* et *B. caribbaeus* [12]. En effet, l'héparine, cofacteur de l'antithrombine, n'interfère pas avec les enzymes thrombine-like du venin ni avec la meizothrombine résultant de l'activation pathologique de la

prothrombine. Ces protéines sont distinctes de la thrombine [7]. L'introduction de l'héparine à titre préventif n'est donc justifiée qu'à distance de la morsure, une fois que les paramètres biologiques de l'hémostase sont corrigés [13]. Dans notre cas ; comme dans l'observation de Bart G [14], l'embolie pulmonaire n'est survenue qu'une semaine après la morsure. L'embolie pulmonaire est provoqué probablement par le syndrome inflammatoire secondaire à l'envenimation ou par migration du thrombus veineux et l'héparinothérapie était inefficace. Malheureusement ; l'espèce n'était pas clairement identifiée par le malade ni par l'entourage. Notre observation était particulière aussi par la sévérité notable des signes locaux évoluant vers un syndrome de loge. La découverte de la sérothérapie antivenimeuse est actuellement ; le seul traitement efficace pour arrêter l'extension de l'œdème et la nécrose. L'immunothérapie antivenimeuse, qui agit globalement sur les différents constituants du venin, demeure l'unique thérapeutique spécifique de l'envenimation ophidienne [1]. Elle a prouvé son efficacité sur les troubles de la coagulation. L'administration de l'anti-venin doit être précoce pour garantir plus d'efficacité [15]. Chez notre patient, le sérum antivenimeux était administré précocement après une heure de la morsure, la deuxième dose a été réalisée après 8 heures d'évolution. Cette immunothérapie n'a pas empêché la survenue d'embolie pulmonaire. La thrombose veineuse a été constaté durant les premières 48 heures de la morsure et l'embolie pulmonaire est survenue après une semaine d'hospitalisation. Ces deux éléments plaident en faveur de plusieurs mécanismes distincts : la thrombose veineuse est secondaire à l'action directe du venin, le contexte inflammatoire secondaire à l'envenimation a favorisé également le développement de l'embolie pulmonaire. La dose initiale de sérum antivenimeux (SAV) recommandée est de 4 ml. Une seule dose suffit généralement ; mais si l'œdème continue à progresser une seconde dose peut être administrée 4 heures plus tard [16].

CONCLUSION :

La survenue d'une embolie pulmonaire au décours d'une envenimation vipérine est inhabituelle. Notre observation montre que cet accident thrombotique survenait malgré une héparinothérapie instaurée d'emblée à dose efficace, ce qui fait douter de son efficacité dans la prévention de ce type de complication. Le seul traitement efficace est l'administration précoce et répété au besoin de l'immunothérapie spécifique dans les quatre premières heures de la morsure.

REFERENCES :

- [1] Warrell DA. Guidelines for the management of snake-bites. In : Who Library Cataloging -in-Publication data. World Health Organisation. 2010 :34.

- [2] Claudet I, Gurrera E, Maréchal C, Cordier L, Honorat R, Grouteau E. Morsures de vipères chez l'enfant Arch Pediatr. 2011 Dec;18(12):1278-83.
- [3] Ozay G, Bosnak M, Ece A, et al. Clinical characteristics of children with snakebite poisoning and management of complications in the pediatric intensive care unit. Pediatr Int 2005;47:667-75.
- [4] Chippaux JP. Local complications of snake bites. Med. Trop. 1982 ; 42(2):177-183 1982; 42: 177-83.
- [5] Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France: clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. Hum Exp Toxicol. 1994 Oct;13(10):683-8.
- [6] Moser B, Roeggla G. Vipera berus bite in a child, with severe local symptoms and hypotension. Wilderness Environ Med. 2009;20:90-104.
- [7] Larréché S, Mion G, Goyffon M () Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 ;27 (4):302-9.
- [8] Fahmi L, Makran B, Boussadda L, Lkhider M, Ghalim N. Haemostasis disorders caused by envenomation by Cerastes cerastes and Macrovipera mauritanica vipers. Toxicon. 2016 ;15;116:43-8.
- [9] Chani M, Abouzahir A, Larréché S, Mion G. Embolie pulmonaire dans les suites d'une envenimation grave par une vipère marocaine. Bull. Soc. Pathol. Exot. 2012 105:162-165.
- [10] 10 de Queiroz MR, de Sousa BB, da Cunha Pereira DF, Mamede CCN, Matias MS, de Moraes NCG, de Oliveira Costa J, de Oliveira F. The role of platelets in hemostasis and the effects of snake venom toxins on platelet function. Toxicon. 2017;133:33-47.
- [11] Estrade G, Garnier D, Bernasconi F, Donatien Y. [Pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation after being bitten by a Bothrops lanceolatus snake. Apropos of a case]. Arch Mal Coeur Vaiss. 1989 Nov;82(11):1903-5.
- [12] Thomas L, Tyburn B, Bucher B, et al (1995) Prevention of thromboses in human patients with Bothrops lanceolatus envenoming in Martinique: failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. Research Group on Snake Bites in Martinique. Am J Trop Med Hyg 52(5):419-26 .
- [13] Halkin A, Jaffe R, Mevorach D, Bursztyn M. Thoracic complications following snake envenomation. Am J Med. 1997 Jun;102(6):585-7.
- [14] Bart G, Pineau S, Biron C, Connault J, Artifoni M. Bilateral Pulmonary Embolism Following a Viper Envenomation in France Bilateral Pulmonary Embolism Following a Viper Envenomation in France Medicine Volume 95, Number 19, May 2016.
- [15] Schroth M, Jungert J, Schreiber M, et al. Life-threatening snakebites by Vipera berus. Intensive Care Med. 2003;29:1615.
- [16] GOLD B.S., BARISH R.A. Venomous snakebites. Current concepts in diagnosis, treatment, and management. Emerg. Med. Clin. North Am., 1992, 10, 249-267.

Atypical Respiratory Distress Syndrome in a Children Affected with COVID-19

Syndrome de détresse respiratoire atypique chez un enfant atteint de COVID-19

Tilouche. S ^(1,2) (MD, Associate Professor), Ghorbel. S ^(1,2) (MD, Assistant), Sfar. E ^(1,2) (MD, Assistant), Kahloul. N ^(1,2) (MD, Associate Professor), Soyah. N ^(1,2) (MD, Associate Professor), Hannachi. N ^(2,4) (MD, Professor), Bouguila. J ^(1,2), Boughamoura. L ^(1,2) (MD, Professor).

⁽¹⁾ Farhat Hached University Hospital, Department of Pediatrics, Sousse, Tunisia.

⁽²⁾ University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse "Ibn El Jazzar",

⁽⁴⁾ Farhat Hached University Hospital, Department of Microbiology, Sousse, Tunisia.

ABSTRACT :

Background : Early research and data on Coronavirus disease 2019 (COVID-19) have proven that pediatric clinical forms are not serious in many cases. However, the disease can progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multi-organ dysfunction and lead to death. In the present paper, we report one of the first Tunisian critical pediatric cases, a 6-year-old girl with an atypical ARDS secondary to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) that was supported by non-invasive ventilation (NIV) and high flow oxygenation without the use of mechanical ventilation.

Observation : The patient presented with a five-day history of coughing and fever. The examination revealed marked inter and subcostal airflow, an Oxygen Saturation (O2 Sat) of 86% on room air, and 60 cycles per minute respiratory rate. She presented with some wheezing and cyanogenic coughing fits and her temperature was 38.6°C. Laboratory evaluation revealed elevated markers of inflammation. The patient progressed to respiratory failure and testing results for ARDS. The reverse transcriptase for SARS-CoV2 (RT-PCR SARS-CoV2) was positive. A thoracic computed tomography scan first suggested SARS-CoV2 infectious lung disease affecting almost half of the lungs associated with atelectasis in the bilateral inferior bases. The patient's ARDS was managed with non-invasive ventilation and after high flow oxygenation.

Conclusions : Given that severe pediatric COVID-19 is rare, this case report can guide pediatricians in the clinical course and management considerations as this pandemic continues to spread.

Keywords : Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV2, COVID-19, Child, Pediatric Intensive care, critical, acute respiratory distress syndrome

RESUME :

Introduction : Les premières données pédiatriques concernant la coronavirus 2019 (COVID-19) ont prouvé que les formes cliniques ne sont pas graves dans la majorité des cas. Cependant, la maladie peut évoluer vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la défaillances multiviscéral et entraîner la mort. Dans le présent article, nous rapportons l'un des premiers cas pédiatriques tunisien de forme critique, une fille âgée de 6 ans ayant un SDRA sévère atypique secondaire au coronavirus 2 (SRAS-CoV2) pour orienter les pédiatres aux stratégies de prise en charge.

Observation : La patiente présentait une toux et de la fièvre cinq jours avant l'hospitalisation. L'examen a révélé un tirage inter et sous-costal marqué, une saturation en oxygène à 86% à l'air ambiant et une fréquence respiratoire de 60 cycles par minute. Elle a présenté un weezing et des quintes de toux cyano-

Corresponding author: :

Dr Samia Tilouche Institutional affiliation: University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse "Ibn El Jazzar", Farhat Hached University Hospital, Department of Pediatrics, Sousse, Tunisia

Tél. : 00216 25 33 48 58

E-mail : samiatilouche@yahoo.fr

gènes et sa température était à 38,6 ° C. Le bilan a révélé des marqueurs élevés de l'inflammation. La patiente a évolué vers une insuffisance respiratoire et un SDRA. La transcriptase reverse pour le SARS-CoV2 (RT-PCR SARS-CoV2) était positive. Une tomodensitométrie thoracique a objectivé une atteinte pulmonaire à SRAS-CoV2 affectant près de la moitié des poumons, associée à une atélectasie dans les bases inférieures bilatérales. Le SDRA a été géré avec une ventilation non invasive et par la suite par une oxygénation à haut débit.

Conclusion : Étant donné que la COVID-19 pédiatrique grave est rare, Nous rapportons ce cas pour orienter les pédiatres dans la gestion des cas de SARS-CoV2 étant donné que cette pandémie continue de se propager.

Mots clés : Syndrome de détresse respiratoire aigue , SARS- CoV2, COVID-19, Enfant, Pediatric Intensive care,critique, syndrome de détresse respiratoire aigue

INTRODUCTION :

The whole world is facing a pandemic of new coronavirus infection, SARS-CoV2, named COVID-19. This has resulted in a significant increase in the number of hospitalizations, especially in intensive care units, with many deaths, mainly among the elderly population. Early data from the global COVID-19 pandemic revealed that children accounted for less than 5% of detected cases (1), and the clinical forms of pediatric cases were mostly minor, moderate, or even asymptomatic. Those findings created a sense of complacency about the impact of COVID-19 on the health status of children. Nevertheless, rare severe (less than 6%) and critical (less than 1%) pediatric cases have been reported since then (2). Clinicians need a more accurate understanding of the clinical characteristics and management of children with severe and critical COVID-19.

In the present paper, we report one of the first Tunisian critical pediatric cases, a 6-year-old girl with an atypical ARDS secondary to SARS-CoV2 to inform pediatric providers on the clinical course and management considerations as this pandemic continues to spread.

OBSERVATION :

This observation was reported according to the CARE guidelines (3).

This female patient, aged 6 years and 5 months, was admitted to a tertiary hospital on October 18, 2020, for acute dyspnea with fever. She was from non-consanguineous parents and without a family medical history. She was a first-grade basic education pupil. The parents reported they had used oral corticosteroids for coughing episodes with fever, but she was not considered an asthmatic child. In addition, the child did not give a history of contact with a person with confirmed SARS-CoV2 infection. On examination, the child presented with a

five-day history of coughing and fever. The patient was hospitalized in a pediatric intensive care unit. The initial examination revealed a Body mass Index (BMI) of 23 kg/m². Therefore, she was classified as obese: BMI \geq L'International Obesity Task Force (IOTF)-30 threshold for her age. She was restless. The capillary blood glucose was 0.9 g/l and her temperature was 38.6°C. The tonsils were enlarged, blood pressure was 100/60 mmHg, heart rate was 120 beats per minute and the respiratory rate was 60 cycles per minute. She presented with some wheezing and cyanogenic coughing fits.

The examination revealed marked inter and subcostal airflow, an O₂ Sat of 86% on room air, and 94% on HCM at 8 L/min and diffuse sibilant rales in both lung fields on auscultation. The rest of the examination was normal. A chest radiography showed chest distension with diffuse bilateral alveolar opacities, the cardio thoracic index was 0.56 (Figure 1).diatric cases have been reported since then (2). Clinicians need a more accurate understanding of the clinical characteristics and management of children with severe and critical COVID-19.

In the present paper, we report one of the first Tunisian critical pediatric cases, a 6-year-old girl with an atypical ARDS secondary to SARS-CoV2 to inform pediatric providers on the clinical course and management considerations as this pandemic continues to spread.



Figure 1: Frontal A chest radiography showing thoracic distension with bilateral alveolar opacities

The blood count showed a hyperleucocytosis of 14800/mm³ with neutrophils = 11600/mm³, lymphocytes = 2300/mm³, eosinophils= 1000/mm³, hemoglobin= 13.3g/dL and platelets= 324000/mm³, C-reactive protein (CRP)= 45mg/L; procalcitonin = 0.55ng/mL. The initial arterial blood gas test under 8 liters oxygen by HCM yielded the followings: pH= 7.42; pO₂=69mmHg, pCO₂=32mmHg, HCO₃⁻=22.6mmol/L and SaO₂ = 94%. Initially, the child was treated for severe asthma exacerbation. She received oxygen by HCM at 8L/min, methylprednisolone 2 mg/kg then 1mg/kg/6 hours ; nebulizations of Terbutaline and Ipratropium bro-

vide. Given the severity of the picture and the epidemiological context, a SARS-CoV2 infection was suspected at the very beginning of her care. Therefore, a diagnostic RT-PCR Covid-19 test was performed and it was strongly positive with low cycle threshold (Ct) value. A second biological checkup was ordered. It revealed the following findings: a prothrombine time (PTT) =52%, TCK=26 seconds, Ferritinemia = 149 ng/mL, Creatine kinase (CPK)= 27 IU/L, Lactate dehydrogenase (LDH)= 169 IU/L, Aspartate aminotransferase (AST) =15 IU/L, Alanine aminotransferase (ALT)=25 IU/L, Troponin = 21, 99 pg/mL, pro Brain Natriuretic Peptide (Pro BNP)=467pg/mL, D-Dimer > 10000 ng / mL, blood glucose = 5.8 mmol/L, natremia= 136mmol/L, kalemia=3,6mmol/L, urea=2,49 mmol/L and , creatinine at 27umol/L. The patient was placed on fluid restriction; methylprednisolone was stopped and replaced with dexamethasone at 0.6mg/kg a day. She was prescribed Salbutamol aerosol 10 puffs*4/day with Azithromycin 20mg/kg twice a day the first day then 20mg/kg a day for 4 days, Amoxicillin-clavulanic acid at a dose of 150mg/kg a day for 10 days ; Vitamin D at 2000ui/day, Vitamin C 250 mg *2/day and low molecular weight heparin at a curative dose of 100 UI/kg/12 hours subcutaneously for 15 days. A thoracic computed tomography scan first suggested SARS-CoV2 infectious lung disease affecting almost half of the lungs associated with atelectasis in the bilateral inferior bases (Figure 2).

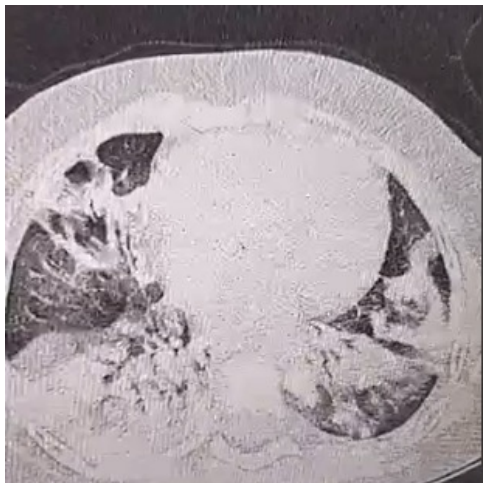


Figure 2: Thoracic computed tomography scan showing peripherally and bilaterally distributed ground-glass areas in the upper lingular and middle lobes associated with foci of alveolar condensation occupying almost the entire lower lobes as well as the middle and lingular lobes

The cardiac ultrasound was normal. After 48 hours of hospitalization, on the seventh day of the evolution of the symptoms, the respiratory distress worsened. The respiratory rate was 80 cycles/min, and the child had an O2 Sat under HCM at 8L/min at 88% and 78% at room air, which required non-in-

vasive ventilation (NIV) with an Inspiratory Support at 12 cmH₂O, Positive End Expiratory Pressure (PEEP) at +6 cmH₂O, FiO₂= 100% with prescription of Atarax 25: 1/2 tab*2/day because of the patient's restlessness. On NIV, there was a decrease in the signs of struggle, but the child remained restless. The arterial gas checks revealed the following findings: pH= 7.39, pO₂= 47, pCO₂= 36, HCO₃=22.4, and a SaO₂ =82%. Given these clinical, radiological, and gasometric findings under a PEEP at 6 and the fraction of inspired oxygen (FiO₂) at 100%, the patient was diagnosed with ARDS. The PaO₂/FiO₂ was at 47 (<300). After 24 hours of NIV, the patient was put on high flow oxygenation (HFO), with a 25 L/min flow rate, FiO₂ 100% alternating body positioning between prone and supine position. The patient improved progressively. She became calm, less polypnic with a decrease in the signs of struggle, but hypoxia persisted in the blood gas. The FiO₂ was lowered from day 4 of HFO. After 8 days of HFO, and 11 days of hospitalization, oxygen therapy was stopped. The arterial blood gas showed: pH= 7.35, paO₂=88, paCO₂=30 Bicar=19, SaO₂ =96%. A follow-up thoracic computed tomography scan was normal with no pulmonary embolism. She was discharged 15 days after hospitalization with a background treatment for asthma. A functional respiratory exploration performed after her discharge confirmed the diagnosis of asthma. As for the epidemiological investigation, the RT-PCR SARS-CoV2 tests of the parents and the sister as well as the Covid serology results were negative. The serological tests did not detect Ig M and IgG antibodies against SARS-CoV2 in the patient's family members.

DISCUSSION :

Previous publications related to COVID-19 in children have concluded that, compared to adults, children have a better overall prognosis, but this condition can be severe and may require complex management. The rate of admission to pediatric intensive care units for COVID-19 varies according to the studies and countries and the percentage rarely exceeds 10% (4).

To our knowledge, this is the first child hospitalized for SARS-CoV2 infection in a Tunisian pediatric intensive care unit.

The severity of SARS-CoV2 clinical manifestations depends essentially on the existence or not of comorbidities (5). Our patient is obese and in adults, obesity represents an increased risk of severe COVID-19 infection with high mortality. The authors of a review and meta-analysis of the literature concluded that obesity in children increased the risk of developing a severe form by 2.87 (5) . This risk may result from a complex interaction of several mechanisms: obesity is characterized by ectopic fat deposits in the abdominal area, as well as the myocardium and thorax. These deposits have been involved as factors contributing to the release

of inflammatory cytokines. On the other hand, lipid microdeposits at the level of the alveolar interstitial spaces aggravate the inflammatory infiltrate related to the viral infection, which could contribute to massive edema leading to ARDS (6). The exploration performed at the time of our patient's discharge helped establish the diagnosis of asthma. In a systematic review aimed at finding out whether asthma is associated with a risk or higher severity of COVID-19 in children, the authors concluded that "there is insufficient evidence to indicate whether asthma is a risk factor for SARS-CoV2 infection or COVID-19 severity" (7). There are also uncertainties about the dynamics of their contamination, transmission, and real contribution to the epidemic. Children are more likely to contract the virus from family members. On the other hand, the RT-PCR SARS-CoV2 and COVID-19 serology performed on our patient's family members proved that the origin of her contamination was out-of-home. Although, she had close contact with her parents and her sister and distancing measures were not applied, our patient did not transmit the virus to her family members. This question of contamination by children is raised, especially as the conclusions of the literature are sometimes contradictory. The symptoms of SARS-CoV2 are not specific and the identification of SARS-CoV2 infection in children is even more difficult during autumn and the flu season. About half of children infected with COVID-19 have fever or cough, and about one-third have both. Our patient was consulted 5 days after the onset of the symptoms. In the current epidemiological context, COVID-19 should be suspected early by parents and primary care physicians. When on NIV, our patient met all ARDS criteria as established by the International Pediatric Consensus Conference, published in 2015 (8). In adults, ARDS is the most frequent and most dreadful complication. Pediatric data related to children in severe to critical conditions are still limited. SARS-CoV2 pneumonia presents with some features that make it an atypical form of ARDS. The main feature is the dissociation between a relatively well-preserved pulmonary compliance and the severity of hypoxemia which is rarely observed in ARDS of other etiologies. Gattinoni et al. classified SARS-CoV2-infected patients with ARDS into two categories. L profiles (Low elastance) present with high lung compliance and H profiles (High elastance) manifest impaired lung compliance (9). However, patients with an L-profile can respond to increased FiO₂, especially when administered through a high flow nasal system, without immediate resort to mechanical ventilation. In our patient, profound hypoxemia persisted while respiratory rate and signs of struggle improved markedly. This discordance is in favor of high thoracic compliance and an L profile. At the beginning of the pandemic, the infection was associated with many unknowns, particularly regarding the speed of the virus transmission. The first guidelines dis-

couraged the use of HFO or any other non-invasive, potentially aerosol-generating approach. However, with more experience in the management of COVID-19, clinicians realized that mortality in patients on invasive ventilation was high and that HFO could avoid intubation when used carefully (10). The use of HFO in case of SARS-CoV2 infection complicated by an ARDS is rare in children. In a multicentric study involving children hospitalized in 10 intensive care units in Chile, Colombia, Italy, Spain, and the United States, seven children with ARDS were on HFO, five did not require treatment intensification, and had a favorable outcome (11). These findings are encouraging but larger-scale studies are needed. Patients treated with HFO should be closely monitored to detect the need for therapy intensification and mechanical ventilation. However, due to the persistent uncertainty, patients with COVID-19 should be cautiously treated. For our case, we adopted the strategy of the combination of HFO or e and prone positioning to save time and improve outcome. The outcome was favorable.

CONCLUSION :

After more two years of collecting data and knowledge on corona virus, many questions remain indeed unanswered. There are still some unknowns when it comes to COVID-19, particularly in children. In this context, ARDS also seems to be atypical in children. HFO therapy may play a key role in improving the outcomes. Further data and guidelines are needed. In the meantime, we hope that this case will help manage other similar patients with the same conditions.

Competing interests

The authors declare no competing interest.

Abbreviations list:

ALT: Alanine aminotransferase

ARDS: acute respiratory distress syndrome

AST: Aspartate aminotransferase

BMI: Body mass Index

COVID-19: Coronavirus disease 2019

CPK : Creatine kinase

CRP: C-reactive protein

FiO₂: Fraction of inspired oxygen

HCM: High concentration oxygen mask

HFO: high flow oxygenation

IOTF : International Obesity Task Force

LDH : Lactate dehydrogenase

NIV : Non-invasive ventilation

O₂ Sat : Oxygen Saturation

PCT: Procalcitonin

PEEP : Positive End Expiratory Pressure

Pro-BNP: Pro Brain Natriuretic Peptide

PTT: Prothrombin time

RT-PCR SARS-CoV2: Reverse transcriptase for SARS-CoV2

SARS-CoV2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SaO2 : Arterial oxygen saturation

REFERENCES :

- [1] Ludvigsson JF (2020) Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 109:1088–1095. <https://doi.org/10.1111/APA.15270>
- [2] Dong Y, Dong Y, Mo X, et al (2020) Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 145:. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-0702>
- [3] Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group*. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med.* 2013 Sep;2(5):38–43. doi: 10.7453/gahmj.2013.008. PMID: 24416692; PMCID: PMC3833570.
- [4] Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al (2021) Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr* 175:316–317. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.1346>
- [5] Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, et al (2021) Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis* 103:246–256. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163>
- [6] Kruglikov IL, Scherer PE (2020) The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity (Silver Spring)* 28:1187–1190. <https://doi.org/10.1002/OBY.22856>
- [7] Castro-Rodriguez JA, Forno E (2020) Asthma and COVID-19 in children - a systematic review and call for data. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090845>
- [8] Jouvet P, Thomas NJ, Willson DF, et al (2015) Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit care Med* 16:428–439. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>
- [9] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 46:1099–1102. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06033-2>
- [10] Rali AS, Nunna KR, Howard C, et al (2020) High-flow Nasal Cannula Oxygenation Revisited in COVID-19. *Card Fail Rev* 6:. <https://doi.org/10.15420/CFR.2020.06>
- [11] González-Dambrasuskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, et al (2020) Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics* 146:. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-1766>



Utility of Cerebrospinal Fluid and Serum Procalcitonin for the Diagnosis of Neonatal Meningitis

Atitallah.S, Krifi.F, Mazigh.S, Boukthir.S

Service de Médecine Infantile C - Hôpital d'enfant Béchir Hamza de Tunis

Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar

Utility of Cerebrospinal Fluid and Serum Procalcitonin for the Diagnosis of Neonatal Meningitis est un article original qui a été rédigé par Tanuja Rajial et ses collaborateurs. Il a été publié en Mars 2022 dans American Journal of Perinatology.

La méningite néonatale est une affection grave associée à une morbi-mortalité importante. Son pronostic dépend du germe. Le risque de séquelles neurologiques reste élevé.

Les signes cliniques précoces de la méningite néonatale sont non spécifiques. La culture du liquide céphalo-rachidien (LCR) reste le gold standard pour le diagnostic positif. Cependant, elle peut être à l'origine de retard diagnostique, de faible sensibilité et de faible spécificité à cause des contaminations. Des études ont prouvé que la cytologie du LCR a une meilleure sensibilité et spécificité que les marqueurs biochimiques classiques du LCR (Glucorachie et Proteinorachie). L'amplification en chaîne par polymérase (PCR) dans le LCR a une meilleure efficacité diagnostique que la culture, même après le démarrage de l'antibiothérapie, mais elle reste coûteuse et présente des problèmes de disponibilité. Ainsi, il y a un vrai besoin d'un biomarqueur capable d'aider à un diagnostic précoce et précis de la méningite néonatale.

Les auteurs de cet article se sont fixés pour objectif de montrer l'apport du dosage de la procalcitonine (PCT) dans le LCR dans le diagnostic des méningites néonatales et de définir le seuil de positivité de ce biomarqueur.

Il s'agissait d'une étude prospective, transversale et comparative menée en Inde sur une période allant de novembre 2017 à avril 2019.

Soixante-sept nouveau-nés qualifiés pour une ponction lombaire ont été inclus dans l'étude. Les nouveau-nés ont été classés en trois groupes :

Groupe A : méningite confirmée, ayant une culture positive (N= 17)

Groupe B : méningite probable, ayant une culture négative mais une cytochimie du LCR positive (N= 25)

Groupe C : méningite infirmée, ayant une culture et une cytochimie du LCR négatives (N= 25).

Les échantillons de LCR et de sérum ont été stockés à -80°C pour le test PCT.

Les trois groupes étaient comparable sur le plan démographique et clinique.

Sur le plan biologique, une différence statistiquement significative a été observée entre les trois groupes concernant le taux de proteinorachie et la pléiocytose ($p < 0,001$). Le taux moyen de PCT dans le LCR était significativement plus élevé dans les groupes A et B comparativement avec le groupe C (0,31 vs 0,22 vs 0,11; $p < 0,001$). Une différence statistiquement significative a également été observée dans les taux sériques de PCT (2,61 vs 1,87 vs 1,21; $p < 0,001$). Cependant, le rapport de la PCT sérique/PCT dans le LCR était comparable dans les trois groupes. Pour déterminer les seuils de positivité de la PCT sérique et la PCT dans le LCR dans les méningites, les auteurs ont tracé une courbe ROC. Ils ont ainsi pu prouver que la PCT dans le LCR est un bon marqueur prédictif dans les méningites néonatales avec une aire sous la courbe à 0,995. Ainsi, à un seuil de 0,2 ng/mL, la PCT dans le LCR avait une sensibilité de 95,2 % et une spécificité de 96 % pour le diagnostic des méningites néonatales (Tableau 1).

Tableau 1 : Apport de la PCT sérique et de la PCT dans le LCR dans le diagnostic des méningites

PCT (ng/mL)	Aire sous la courbe	Intervalle de confiance	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
LCR (>0,2)	0,995	0,98-1	95,2	96	95,45	100
Sérum (>1,38)	0,933	0,87-0,99	92,9	76	86,67	86,36

En conclusion, la PCT dans le LCR est un marqueur utile pour le diagnostic précoce de la méningite néonatale surtout lorsque les symptômes, les biomarqueurs et la cytochimie du LCR ne sont pas concluants. Les auteurs recommandent la réalisation d'autres études avec un échantillon plus important et un suivi de la cinétique de la PCT dans le LCR en parallèle avec l'antibiothérapie pour identifier un seuil de positivité plus précis de la PCT dans le LCR pour le diagnostic des méningites.

Bicytopénie fébrile chez l'enfant : Quel diagnostic ?

Bicytopenia and fever in children : What is your diagnostic?

Trabelsi.I ⁽¹⁾, **Kbaier.S** ⁽¹⁾, **Borgi.A** ⁽²⁾, **Ben Romdhane.M** ⁽¹⁾, **Toumi.NH** ⁽³⁾,
Belhadj.I ⁽¹⁾, **Boussetta.K** ⁽¹⁾

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

⁽²⁾ Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Tunisie

⁽³⁾ Service d'hématologie biologique, Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Tunisie

OBSERVATION :

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 2 ans 9 mois, adressé pour prise en charge d'une bi-cytopénie fébrile. Il est issu d'un mariage non consanguin, aux antécédents familiaux d'une anémie chez la mère et la sœur, sous traitement marital. Il est sans antécédents personnels notables, ayant un bon développement psychomoteur. Il est sous régime lacto-farineux avec notion de géophagie.

L'histoire de la maladie remonte à 3 jours avant l'admission marquée par l'installation d'une fièvre avec des douleurs abdominales et une pâleur. La maman a consulté le dispensaire local, où un bilan a été fait montrant une bi-cytopénie avec une leucopénie à 2500/mm³, des polynucléaires neutrophiles à 1008/mm³ et des lymphocytes à 1260/mm³, une anémie hypochrome microcytaire avec une hémoglobine à 4 g/dl, un VGM à 55,2 µ³ et un TCMH à 14,4 pg. Le bilan inflammatoire était négatif avec une CRP à 8,4 mg/l. Une radiographie du thorax a été faite sans anomalies, notamment pas d'élargissement médiastinal.

L'examen à l'admission a trouvé un enfant fébrile à 38,8°C, eutrophique avec un poids à 15 kg et une taille à 93 cm. Il avait une pâleur cutanéomuqueuse. Sur le plan hémodynamique, il était tachycarde à 133 bpm avec un temps de recoloration cutané inférieur à 3 secondes. L'auscultation cardio-pulmonaire était normale. A l'examen abdominal, il avait une splénomégalie avec une flèche splénique à 4,5 cm et une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 9 cm. Il était stable sur le plan respiratoire et neurologique.

QUESTIONS :

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?
Quels examens complémentaires allez-vous demander ?

Auteur Correspondant :

Ines Trabelsi

Tél. : 0021658999644

Email : drinestrabelsi@gmail.com



Infection à Parvovirus B19 révélatrice d'une alpha thalassémie chez l'enfant

Alpha-thalassemia revealed by Parvovirus B 19 infection in children

Trabelsi.I ⁽¹⁾, Kbaier.S ⁽¹⁾, Borgi.A ⁽²⁾, Ben Romdhane.M ⁽¹⁾, Toumi.NH ⁽³⁾,
Belhadj.I ⁽¹⁾, Boussetta.K ⁽¹⁾

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

⁽²⁾ Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Tunisie

⁽³⁾ Service d'hématologie biologique, Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Tunisie

INTRODUCTION :

L'infection aiguë par le parvovirus B19 entraîne une crise érythroblastopénique se manifestant par une anémie brutale et profonde chez les porteurs d'anémies hémolytiques chroniques. Nous rapportons un cas d'une infection à Parvovirus B19 chez un enfant de 2 ans 9 mois, responsable d'une érythroblastopénie sévère dans un contexte d'une alpha thalassémie mineure.

OBSERVATION :

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 2 ans 9 mois, adressé pour prise en charge d'une bi-cytopénie fébrile. Il est issu d'un mariage non consanguin, aux antécédents familiaux d'une anémie chez la mère et la sœur, sous traitement marital. Il est sans antécédents personnels notables, ayant un bon développement psychomoteur. Il est sous régime lacto-farineux avec notion de géophagie.

L'histoire de la maladie remonte à 3 jours marquée par l'installation d'une fièvre avec des douleurs abdominales et une pâleur. La maman a consulté le dispensaire local, où un bilan a été fait montrant une bi-cytopénie avec une leucopénie à 2500/mm³, des polynucléaires neutrophiles à 1008/mm³ et des lymphocytes à 1260/mm³, une anémie hypochrome microcytaire avec une hémoglobine à 4 g/dl, un VGM à 55,2 µ³ et un TCMH à 14,4 pg. Le bilan inflammatoire était négatif avec une CRP à 8,4 mg/l. Une radiographie du thorax a été faite sans anomalies, notamment pas d'élargissement médiastinal.

L'examen à l'admission a trouvé un enfant fébrile à 38,8°C, eutrophique avec un poids à 15 kg et une taille à 93 cm. Il avait une pâleur cutanéomuqueuse.

Sur le plan hémodynamique, il était tachycarde à 133 bpm avec un temps de recoloration cutané inférieur à 3 secondes. L'auscultation cardio-pulmonaire était normale. L'examen abdominal a trouvé une splénomégalie avec une flèche splénique à 4,5 cm et une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 9 cm. Il était stable sur le plan respiratoire et neurologique.

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques :

Notre conduite à tenir en urgence était tout d'abord de stabiliser l'enfant et de le transfuser par du sang compatible. Il a été mis sous antibiothérapie par céphalosporines de 3^{ème} génération et aminosides devant la neutropénie fébrile. L'évolution était favorable avec apyrexie au bout de 24 heures et amélioration de l'état hémodynamique après la transfusion et une régression partielle de l'hépatosplénomégalie. Le tableau clinique pouvait cadrer avec une cause tumorale notamment une leucémie aigue bien que le type d'anémie hypochrome microcytaire n'était pas en faveur. Une leishmaniose viscérale ou encore un syndrome d'activation macrophagique étaient également suspectés mais l'évolution rapidement favorable après transfusion et traitement antibiotique a rendu ces diagnostic peu probables. Une cause infectieuse virale ou bactérienne était la cause la plus plausible.

Quels examens complémentaires allez-vous demander ?

Le bilan étiologique a éliminé une origine tumorale devant un frottis sanguin normal, un bilan de lyse tumoral sans anomalies et une échographie qui n'a pas objectivé des adénopathies profondes. Le bilan de syndrome d'activation macrophagique était nor-

Auteur Correspondant :

Ines Trabelsi

Tél. : 0021658999644

Email : drinestrabelsi@gmail.com

mal. Le diagnostic d'une infection virale associée à une anémie constitutionnelle a été évoqué, d'où, l'électrophorèse de l'hémoglobine a été faite et les sérologies virales EBV, CMV et Parvovirus B19 ont été réalisées. L'électrophorèse de l'hémoglobine a montré un profil en faveur d'une alpha thalassémie mineure. La sérologie Parvovirus B19 était positive à IgM. Le diagnostic d'une alpha thalassémie mineure décompensée par une infection à Parvovirus B19 a été retenu. L'évolution était favorable avec une apyrexie durable et une régression progressive de l'hépatosplénomégalie. La Numération de la formule sanguine reconstruite après 2 mois était correcte. Une sérologie Parvovirus B19 de contrôle a été faite montrant des IgM négatives.

DISCUSSION :

Les alpha thalassémies sont transmises selon le mode autosomique récessif, leur transmission étant plus complexe car il existe quatre gènes alpha-globine (1). Les α -thalassémies sont particulièrement fréquentes en Asie du Sud-Est et en Chine. Leur prévalence est de 3-5% à Hong Kong et peut atteindre 30-40 % en Thaïlande et au Laos (2). La sévérité clinique et biologique de l'anémie est très variable selon le degré de déficit en chaîne alpha. La délétion d'un ou de deux gènes est asymptomatique. Elle est évoquée devant une microcytose sans carence en fer ni bêta-thalassémie. La délétion de trois gènes entraîne une hémoglobinose H, où la production d'hémoglobine est généralement de 6 à 10 g/dl. La délétion de quatre gènes ou hydrops fœtal est létale entraînant le décès in utero dès le 5^{ème} mois de grossesse ou juste après la naissance (3). Une alpha-thalassémie mineure ou un trait alpha-thalassémique secondaire à une délétion de deux gènes alpha est asymptomatique, et l'anémie est souvent absente ou légère avec une hypochromie et une microcytose. Cependant, une érythroblastopénie aiguë caractérisée par une anémie aiguë arégénérative, due au Parvovirus B19, peut révéler cette affection. Le parvovirus B19 est l'agent responsable du mégalérythème épidémique ou 5^{ème} maladie, qui touche essentiellement l'enfant entre 3 et 15 ans. Il a un tropisme particulier pour les cellules souches érythroblastiques qu'il détruit. En effet, l'infection aiguë par le parvovirus B19 est responsable d'un blocage de la lignée érythroblastique de courte durée et habituellement sans conséquence sur l'hématopoïèse sauf chez les patients porteurs d'anémies hémolytiques chroniques où elle entraîne une anémie profonde. La première description de crise érythroblastopénique secondaire à une infection par le parvovirus B19 date de 1981 chez des sujets atteints de drépanocytose (3). Les maladies hémolytiques sensibles à l'infection par le parvovirus B19 comprennent la drépanocytose, la thalassémie, l'hémoglobinose C, la sphérocytose, l'elliptocytose, le déficit en pyruvate kinase, mais aussi les anémies hémolytiques auto-immunes et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (4). L'atteinte des autres lignées sanguines peut être transitoirement observée, comme chez notre patient. Une pancytopénie secondaire à une infection aiguë par le

parvovirus B19 était révélatrice d'une sphérocytose héréditaire chez un garçon de 8 ans et sa sœur a également été rapportée (5). La survenue d'une infection à Parvovirus B19 avec érythroblastopénie chez plusieurs membres de la famille a été rapportée (6,7). Cela s'explique par sa grande contagiosité notamment chez Les patients souffrant d'érythroblastopénie qui restent contagieux au moins une semaine après le début de l'épisode hématologique, voire davantage alors que les patients présentant seulement des signes cutanés sont généralement contagieux uniquement avant l'apparition des premiers symptômes. Le traitement de l'érythroblastopénie repose sur la transfusion de concentrés érythrocytaires. Le traitement par immunoglobulines n'est indiqué que chez les patients immunodéprimés ayant une forme sévère (4). L'infection par le Parvovirus B19 entraîne une immunité durable et les sujets infectés ne font pas de nouvelle crise érythrocytaire (5).

CONCLUSION :

Devant toute anémie aiguë profonde et arégénérative, il faut penser à l'infection virale par le Parvovirus B19 et rechercher une hémoglobinopathie sous jascente.

REFERENCES :

- [1] Haute autorité de la santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires.pdf [Internet]. [Cité 24 sept 2022]. Disponible sur : https://www.clinicalkey.fr/service/content/pdf/watermarked/66-s2.0-680242.pdf?locale=fr_FR&searchIndex=
- [2] Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BM, Todd D, Liang R, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med*. 2000;343:544-50.
- [3] Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet*. 1981;21: 664-5.
- [4] Karmochkine M. Infection humaine par le parvovirus B19. Mise au point. *Rev Méd Interne* 1995 ; 16 : 905-12.
- [5] T. Kamoun, I. Chabchoub, K. Aissa, L. Ben Mansour, M. Hachicha. Érythroblastopénie aiguë secondaire à une infection par le Parvovirus B19 révélant une sphérocytose héréditaire chez 2 enfants de la même famille. *Arch Pediatr*. 2011;18:990-92.
- [6] B. Granel, J. Serratrice, J. Rey, M. David, X. Pache, E. Bernit et al. Érythroblastopénie aiguë transitoire intrafamiliale et sphérocytose héréditaire : responsabilité du parvovirus B19. *Rev méd int*. 2001;22 :664-7.
- [7] Skinnider LF, Mc Sheffrey BJ, Sheridan D, et al. Congenital spherocytic hemolytic anemia in a family presenting with transited red cell aplasia from parvovirus B19 infection. *Am J Hematol* 1998;58:341-2.

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

Joindre en pièces attachées :

- un fichier pour la page de titre
- un fichier pour le manuscrit complet (sans page de titre et sans figure)
- un fichier par figure et/ou tableau

Présentation générale des articles:

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

Le manuscrit se compose des éléments décrits ci-dessous :

Page de titre : elle doit comporter ;

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

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

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

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

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

Résumé et mots clés :

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

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

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

Recommandations pour la pratique clinique :

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

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

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

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

Premier article : question

Deuxième article : réponse

Mise au point : 18 pages et 50 références

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

Références :

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

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

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

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

Exemples de références :

Article de périodique classique :

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

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

Ouvrage :

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

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

Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

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

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

Conférence de consensus ou une recommandation

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

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

Référence consultable sous format électronique:

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

- [6] Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerge Infect Dis* [En ligne]. 1995 Juillet [24] : (11);[2010/07/18 pages]. Disponible à l'URL : <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Tableaux :

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

Illustrations :

Les figures (graphiques ou photographies) doivent être numérotées en 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



