



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغربية لطب الأطفال

Numéro 12 | Revue Trimestrielle | Octobre / Décembre 2018

- **Mise au point**
Neuromyéélite optique de Devic
- **Articles originaux**
- **Faits cliniques**
- **Cas du jour :**
Boiterie chez l'enfant :
quel est votre 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

- Neuromyéélite optique de Devic 7
Tej.A, Bouguila.J, Boughamoura.L

Articles originaux

- Evaluation de l'enseignement par carte conceptuelle auprès de étudiants en DCEM2 15
Ferjani.M, Jellouli.M, Hammi.Y, Boussetta.A, Gargah.T
- Evolution de l'épilepsie bénigne à pointes centro temporale: étude à propos de 24 cas 19
Sfaihi. L, Kmiha. S, Ban Ameer. S, Maaloul. I, Kolsi. R, Chbchoub. I, Aloulou. H, Hachicha. M, Kamoun. T
- L'halitose infantile : collaboration entre pédiatre et pédodontiste 24
El Mehdi. H, El yajouri. A, Bouabi. E, Hakima. Ch
- Les facteurs prédictifs de persistance de l'asthme chez l'enfant d'âge préscolaire 28
Dridi.Y, Jeridi.Y, Lamouchi.MT, Khleyfia.Z, Ouerda.H, Azzabi.O, Selmi.I, Halioui.S, Siala.N, Maherzi.A

Faits cliniques

- Hypersensibilité à la vitamine D découverte à l'occasion d'une infection urinaire 35
Chaabane.A, Chouchane.C, Besbes.H, Ben Ticha.M, Ghedira.L, Ben Meriem.C, Chouchane.S
- Le syndrome du chromosome 20 en anneau : étude électro clinique à propos d'un cas 38
Sfaihi. L, Maaloul. I, Belguith.N, Kamoun. I, kmiha. S, Aloulou. H, Kamoun. T
- Syndrome de Joubert : A propos de deux observations néonatales de présentations 41
différentes. *Bellelah. M, Methlouthi. J, Ayech. H, Guith.A, Mghirbi. O, Zaghouani. H, Kacem. I, Nouri.S, Mahdhaoui.N*
- Syndrome des anticorps antiphospholipides congénital révélé par des thromboses 45
disséminées et déshydratation hypernatrémique
Chioukh. FZ, Khemis. T, Chaabane. A, Mahjoub. T, Monastiri. K.
- Vertebra plana révélant un kyste osseux anévrysmal du rachis chez un enfant : 48
à propos d'une observation et revue de la littérature.
Besbes. H, Ghedira. L, Hadj Salem. R, Ben Meriem. Ch, Chouchane. C, Chouchane. S
- Refractory anemia : Think about genetic iron metabolism defects! 52
Yahyaoui S, Benrabeh R, Bouyahya O, Mazigh S, Boukthir S.

Lu pour vous

- Les nouvelles recommandations concernant l'amygdalectomie chez l'enfant 56
Mitchell. RB, Archer. SM, Ishman. SL, Rosenfeld. RM, Coles. S, Finestone. SA, Friedman. NR, Besbes. H, Hadj Salem. R, Chouchane. Ch, Chouchane. S

Cas du jour

- Boiterie chez l'enfant. Quel est votre diagnostic ? 59
Essaddam. L, Guedri. R, Matoussi. N, Fitouri. Z, Ben Becher.S



Neuromyérite optique de Devic

Tej.A, Bouguila.J, Boughamoura.L

Service de pédiatrie, hôpital Farhat Hached, Sousse

RÉSUMÉ

La neuromyérite optique de Devic est une pathologie inflammatoire du système nerveux central associant une neuropathie optique unilatérale ou bilatérale et une myélite transverse survenant de façon isolée ou concomitante. Cette pathologie était considérée comme une forme de sclérose en plaques. La découverte des anticorps anti aquaporine 4 a participé à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie permettant de la définir comme étant une entité clinico-pathologique distincte. Toutefois, une association avec d'autres maladies auto-immunes a été décrite. L'évolution peut être monophasique ou caractérisée par des récurrences de poussées. Le pronostic est déterminé par le profil sérologique du malade et de la précocité de la prise en charge thérapeutique. Chez l'enfant, l'handicap moteur et visuel est moins sévère que celui décrit chez l'adulte.

ABSTRACT

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disease of the central nervous system that primarily target the optic nerves and the spinal cord. Previously thought to be a subtype of multiple sclerosis (MS). The advent of anti-aquaporin 4 antibody has been instrumental in differentiating the disease process from multiple sclerosis. This disorder is now recognized as a separate entity based on clinical features and pathogenesis but it has, also, been observed in association with another autoimmune disease. The evolution of NMO can be monophasic or recurrent. The prognosis is dependent of serological status and early treatment. The rate of disability and visual loss is greater in adult compared with pediatric cases.

Mots clés : Système nerveux central, nerfs optiques, moelle épinière, anticorps anti aquaporine4, enfant

Keywords : central nervous system, optic nerves, spinal cord, anti-aquaporin antibodies, child

Auteur correspondant :

Amel Tej

Tél : 98 749 295

E-mail : ameltej@yahoo.fr

INTRODUCTION :

La neuromyérite optique (NMO) ou maladie de Devic, est une pathologie auto-immune du système nerveux central (SNC), touchant d'une manière élective les nerfs optiques et la moelle épinière, selon les premières descriptions (1). Il s'agit d'une maladie rare chez l'adulte et d'autant plus rare chez l'enfant (2). Elle est caractérisée par une morbi-mortalité élevée en l'absence d'un traitement adapté (3). La découverte de l'anticorps anti-NMO ou anti-aquaporine 4 (AQP4) a été déterminante dans la compréhension de la physiopathologie de cette affection avec, en conséquence, des implications thérapeutiques (4,5).

UN PEU D'HISTORIQUE :

L'association neuropathie optique et myélite était rapportée, pour la première fois, par le neurologue lyonnais Eugène Devic. En 1895, son doctorant Fernand Gault a élaboré cette idée dans sa thèse dans laquelle, il a repris 16 cas de la littérature associés à la description clinico-pathologique précise de ses deux malades (6).

EPIDÉMIOLOGIE :

La NMO est une pathologie rare. Les études épidémiologiques précises manquent encore. En Europe, la NMO représente près de 1% des affections inflammatoires du SNC, soit environ 1/100000. Cette pathologie est caractérisée par une nette prédominance féminine avec un sexe ratio variable selon les études (4 :1 à 9 :1). L'âge médian de début de la maladie est de 30 à 40 ans, mais des débuts pédiatriques ou à un âge supérieur à 80 ans ont été décrits (7,8,9). La NMO pédiatrique représente 3-5% de l'ensemble des cas de NMO (7).

Dans trois études prospectives, étudiant le profil évolutif d'un premier épisode démyélinisant chez l'enfant, le diagnostic de NMO a été retenu respectivement dans 0.6% (2/302), 3.5% (3/86) et 3.7% (3/81) des cas. Le plus jeune enfant rapporté dans la littérature était un nourrisson âgé de 23mois (10-12).

PHYSIOPATHOLOGIE :

La NMO est une affection auto-immune à médiation humorale contrairement à la SEP qui constitue une pathologie à médiation cellulaire. Sur le plan anatomopathologique, les lésions de NMO ont été définies par la présence des dépôts péri-vasculaires de complément et d'immunoglobulines, associés à un infiltrat inflammatoire à polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. La perte de l'expression astrocytaire de l'AQP4 constitue l'élément le plus précoce dans la cascade lésionnelle de la maladie précédant la perte myélinique et axonale (6).

L'AQP4 est une protéine ubiquitaire du SNC. Elle est localisée sur le pied astrocytaire permettant le transport des molécules d'eau (6).

La moelle épinière, les nerfs optiques, les espaces péri-vasculaires et les surfaces épendymaires et

piales représentent les sites qui expriment le plus cette protéine (13).

Les anticorps anti-AQP4, sont produits en périphérie, par les plasmocytes et leurs précurseurs sous la dépendance de l'interleukine 6 (IL-6) et des lymphocytes T helper de type Th17. La voie classique du complément est activée par les anti-AQP4 provoquant une atteinte de la membrane plasmique et une lyse cellulaire par dépôt du complexe d'attaque membranaire. Une dégranulation des cellules natural killer (NK), des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles se produit suite à la fixation des anticorps sur leurs cibles. Il s'y ajoute une augmentation de la perméabilité de la barrière sang-cerveau. L'afflux d'autres cellules immunes et d'autres auto-anticorps se trouve facilité, favorisant un auto-entretien et une diffusion de la réaction inflammatoire (13).

PRÉSENTATIONS CLINIQUES :

Les tableaux cliniques optico-spinaux survenant de manière concomitante ou consécutive représentent les manifestations communes de la NMO.

1) Myélite transverse :

La myélite aiguë transverse longitudinale étendue (MATLE) constitue l'atteinte la plus classique de la NMO. Sur le plan clinique, elle se traduit par un déficit sensitivomoteur bilatéral, associé à des troubles vésico-sphinctériens et un niveau sensitif (14).

Les épisodes de myélite au cours de la NMO sont, habituellement, sévères comparées à celles survenant au cours de la sclérose en plaques (SEP), et pouvant même compromettre le pronostic vital en cas de myélite cervicale avec extension au niveau bulbaire (14).

Les myélites constatées chez les patients atteints de SEP sont, généralement, partielles (moins de 50% de la section médullaire) et non étendues (15). Le caractère longitudinal étendu correspond à une définition radiologique ayant été proposé comme un critère majeur dans la différentiation entre SEP et NMO dans certaines études portant sur les adultes. Toutefois, cet aspect particulier a été, également, rapporté chez 14% des cas de SEP pédiatriques d'où sa faible spécificité pour le diagnostic de NMO chez l'enfant (15).

Par ailleurs, les myélites aiguës sont plus fréquentes au cours des poussées de la maladie que lors de la première présentation où les neuropathies optiques prédominent (3).

2) Névrite optique :

La neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) constitue un signe majeur de la NMO. Elle se caractérise par son caractère bilatéral avec la notion de récides. L'atteinte est souvent plus sévère que dans le cadre de la SEP avec une moins bonne récupération (6).

Chez les enfants atteints de NMO, souvent un prodrome viral est rapporté. La neuropathie optique

représente l'atteinte la plus fréquente comparative- ment aux autres signes cliniques (66% versus 28% pour les myélites aiguës et 6% pour les autres atteintes). Une atteinte encéphalitique peut s'y associer beaucoup, plus fréquemment, que chez l'adulte (6,16).

3) Le syndrome area postrema :

Récemment, les signes liés à l'atteinte de la partie postérieure du bulbe (l'area postrema), particulièrement riche en AQP4, ont défini le syndrome area postrema caractérisé par des nausées/vomissements ou un hoquet incoercible. Ce syndrome peut précéder ou s'associer à la poussée médullaire. Toutefois, sa survenue inaugurale ou isolée peut faire errer le diagnostic (17).

4) Autres manifestations cliniques :

En dehors des trois tableaux cliniques typiques précédents, d'autres manifestations cliniques ont été décrites. Il peut s'agir de signes cliniques orientant vers une atteinte hypothalamique tels que des troubles du sommeil, des conduites alimentaires ou de la thermorégulation (18).

5) Associations à d'autres maladies auto-immunes :

Contrairement à la SEP, une association avec d'autres maladies auto-immunes a été décrite au cours de la NMO tels que le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren, le diabète de type 1, la maladie coéliqua (4).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

1) Les anticorps anti-aquaporine 4 ou AQP4 :

Les anticorps anti AQP4 ont été identifiés en 2004 (5). Ils étaient appelés, initialement, NMO-immunoglobulines G (Ig G) et constituent, désormais, un biomarqueur capital. La première méthode de détection de ces anticorps reposait sur l'immunohisto- chimie sur coupe de tronc cérébral et cervelet de rat. Par la suite, plusieurs autres méthodes ont été développées fondées sur l'utilisation de la protéine recombinante AQP4. Les tests les plus sensibles reposent sur l'immunocytochimie (cell-based-assay) ayant une sensibilité et une spécificité de 70% et 100% respectivement (5,6).

2) Les anticorps anti MOG :

Les anticorps anti MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) ont été retrouvés chez des patients entrant dans le cadre phénotypique du spectre de la neuro-myélite optique à anticorps anti AQP4 négatifs. Ils pourraient expliquer jusqu'à 30% des formes séronégatives pour les anti AQP4 (6,19). Les anti MOG ont été décrits dans d'autres atteintes neurologiques telle que l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM). Ils constituent un marqueur biologique intéressant pour guider l'attitude thérapeutique en cas d'un premier épisode dé-

myélinisant (19).

Leur positivité n'a jamais été associée à celle des anticorps anti AQP-4 suggérant qu'il s'agit d'une entité phénotypique différente (19,20).

3) Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

Le LCR peut être caractérisé par une pléiocytose, généralement modérée, à prédominance lymphocytaire ou panaché. Une prédominance de poly- nucléaires neutrophiles peut être observée. La protéinorrachie est, discrètement, augmentée. Par ailleurs, les bandes oligoclonales, détectées dans 85% des cas de SEP, ne sont constatées que dans moins de 20% des cas de NMO (21).

4) Imagerie par résonance magnétique :

a.IRM médullaire :

La myélite aiguë transverse longitudinale étendue (MATLE) est caractérisée par un hyper signal T2 médullaire occupant, plus de 50% de la section médullaire (myélite transverse), et s'étendant sur plus de trois segments vertébraux contigus (Figure.1).



figure 1 : IRM médullaire séquence T2 : hyper signal médullaire étendu arrivant jusqu'au tronc cérébral en faveur d'une myélite longitudinale étendue (enfant âgée de 8ans admise dans notre service dans un tableau de tétraplégie avec détresse respiratoire)

Les localisations peuvent être cervicale (Figure.2), thoracique haut ou même pan médullaires (22).



figure 2 : IRM médullaire séquence T2 : anomalies de signal avulaire centro médullaire en hyper signal T2 étendue de la jonction bulbo-médullaire jusqu'au C6 (enfant âgé de 12ans ayant présenté un épisode de NORB bilatérale 1 mois avant l'épisode actuel de myélite aiguë)

b. IRM des voies optiques :

Au cours d'un épisode de névrite optique, un hyper signal T2 du nerf optique pouvant être associé à une prise de contraste après injection de gadolinium peut se voir sur l'IRM des voies optiques. Comparativement à la SEP, ces lésions sont plus étendues touchant le chiasme optique et les voies visuelles rétro-chiasmiques (23).

c. IRM cérébrale :

Certains aspects radiologiques ont été décrits au cours des tableaux de NMO tels que des aspects d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), de leuco encéphalopathie réversible postérieure, des lésions pseudo-tumorales et des lésions étendues du corps calleux (24). Lors d'un épisode de nausées/vomissements ou hoquet incoercible, l'IRM cérébrale peut montrer un hyper signal T2 avec ou sans rehaussement par le gadolinium au niveau de l'area postrema. Dans moins de 10% des cas, des lésions sus tentorielles et du tronc cérébral évocatrices de SEP ont été rapportées (23,25).

5) Tomographie en cohérence optique et potentiels évoqués visuels :

La tomographie en cohérence optique papillaire n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de neuropathie optique inflammatoire mais permet une estimation de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (FNR) péri-papillaires, à la phase aiguë. L'amincissement de cette couche des FNR est corré-

lé à la progression du score EDSS (expanded disability status scale) suggérant le rôle de l'OCT papillaire dans la prédiction de l'évaluation du handicap. Les potentiels évoqués visuels ont un intérêt pour le dépistage des NO à un stade peu symptomatique (26).

EVOLUTION DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES :

La découverte de nouveaux marqueurs biologiques de la NMO, était à la base des modifications des critères diagnostiques de cette maladie. Ainsi, le statut sérologique pour les anti AQP4 a été intégré dans les critères de Wingerchuck de 2006 ayant remplacé les critères Wingerchuck classiques de 1999 (27,28).

Par ailleurs, la constatation ultérieure des cas isolés de NORB récurrentes, de myélites transverses longitudinales étendues et de certaines lésions diencephaliques ou du tronc cérébral associées à des anticorps anti-AQP4, ne remplissant pas les critères de 2006, a été à l'origine d'une nouvelle modification des critères diagnostiques par un panel international d'experts ayant introduit le nouveau terme de « NMO spectrum disorders » ou spectre « NMO ».

Actuellement, les patients sont classés en fonction de leur statut sérologique. Le diagnostic pour les patients séropositifs pour l'anti AQP4 requiert au moins un épisode clinique parmi les six suivants : névrite optique, myélite transverse, syndrome de l'area postrema, atteinte du tronc cérébral, atteinte diencephalique et atteinte encéphalique (29).

En l'absence d'anti-AQP4, l'algorithme diagnostique est plus complexe et repose sur une dissémination spatiale de l'atteinte et une concordance clinico-radiologique (voir tableau N°1).

Tableau I : Critères révisés du diagnostic du « spectre de la NMO » ou NMOSD (3)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropathie optique 2. Myélite transverse 3. Area postrema syndrome (hoquet ou vomissements) 4. Atteinte du tronc cérébral 5. Narcolepsie sur atteinte diencephalique 6. Atteinte cérébrale aiguë avec critères IRM
<p>Critères diagnostiques pour les AQP4+</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Au moins un événement clinique caractéristique 2. Positivité des AQP4 3. Absence de diagnostic alternatif
<p>Auto anticorps anti AQP4 négatifs ou statut inconnu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Au moins deux événements cliniques, mono ou polyphasique, parmi : <ol style="list-style-type: none"> a. L'un des événements doit être une névrite optique, une myélite transverse ou une atteinte de l'area postrema b. Dissémination spatiale (2 critères cliniques différents ou plus) c. Critères IRM remplis 2. AQP4 négatifs 3. Absence d'autre alternative diagnostique
<p>Critères IRM :</p> <p>Pour l'IRM cérébrale :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IRM cérébrale normale ou lésions non spécifiques de la substance blanche 2. Hyper signal T2 du nerf optique ou T1 avec prise de contraste, s'étendant au-delà de la moitié de la longueur du nerf optique <p>Pour la myélite</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Lésion médullaire s'étendant sur au moins 3 corps vertébraux ou atrophie médullaire s'étendant sur au moins 3 corps vertébraux 4. Syndrome area postrema : lésion médullaire dorsale associée à une lésion de l'area postrema 5. Lésions péri-épendymaires

Les critères diagnostiques révisés sont applicables à l'enfant (3,6,29).

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :

Le principal diagnostic différentiel avec la NMO se pose avec un premier épisode démyélinisant de SEP (tableau N°2). D'autres diagnostics sont évoqués devant les neuropathies optiques tels que les causes infectieuses, toxiques, carencielles ou génétiques (en particulier les neuropathies optiques héréditaires de Leber) (21,26).

Tableau II : Principales différences entre spectre NMO et SEP (d'après 3,6):

	Spectre NMO		SEP
Clinique	Atteintes évocatrices	Nerfs optiques Moelle épinière	Tropisme optico-spinal moins marqué
	Autres atteintes	Area postrema	Atteinte multifocale de la substance blanche
Imagerie	Moelle épinière	Lésion longitudinale étendue	Lésions focales et souvent multiples
	Nerfs optiques	Lésions étendues postérieures : Chiasma, voies rétro-chiasmiques	Lésions focales
	Encéphale	Lésions rares Peuvent être large (>2cm)	Lésions constantes
Biologie	LCR	Pléiocytose pendant les poussées, PNN BOC: 20%	BOC: 85-90%
	Auto-anticorps anti AQP4	Positifs (70-80%)	Absents
Dysimmunité		Fréquente	Rare
Evolution		Monophasique ou récurrente	Récurrente
Pronostic		Lié à la sévérité de l'handicap lors des poussées	Moins sévère

EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE :

Les anticorps anti-AQP4 sont considérés comme un biomarqueur pronostique. En effet, l'élévation des taux de ces anticorps a été observée au cours des poussées de la maladie. Une atteinte extensive médullaire attestée par les données de l'IRM, ainsi que des poussées sévères de NO et un handicap plus marqué au long cours ont été constatés au cours des formes séropositives de NMO (30). L'évolution de la maladie chez les patients séronégatifs pour les AQP4 a été décrite comme étant moins sévère, particulièrement au cours de l'âge pédiatrique.

Les patients séropositifs pour les anticorps anti MOG tendent à avoir peu de poussées de la maladie au cours de l'évolution avec des neuropathies optiques bilatérales et des myélites plutôt caudales et une meilleure récupération par rapport aux malades séropositifs pour les anticorps anti AQP4 (3). En dehors d'un traitement adapté, l'évolution est souvent, rapidement péjorative, avec cécité et ou handicap moteur considérés comme conséquences directes des poussées. Dans une série pédiatrique publié par le Mayo clinic et comportant 88 enfants séropositifs pour les anti AQP4, la récurrence des attaques au terme d'un suivi médian de 12mois, étaient observées chez 54 enfants, dont 43 patients avaient gardé des séquelles visuelles et motrices (4). Dans une autre série Française étudiant le spectre NMO avec un long suivi clinique, il a été démontré que le début pédiatrique de la maladie était associé avec une fréquence élevée de NO sévères, mais une progression plus lente de l'handicap moteur par rapport aux adultes (31).

Le retard d'instauration d'un traitement adéquat était corrélé à un mauvais pronostic chez l'enfant (32).

TRAITEMENT :

1) Traitement de la poussée :

Les poussées de NMO constituent des urgences thérapeutiques. Les chances de récupération sont déterminées par la précocité de la prise en charge initiale. Le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie à fortes doses par Méthylprednisolone, suivie par une corticothérapie orale prolongée. En cas de non réponse à la corticothérapie, les échanges plasmatiques doivent être, rapidement, proposés (cinq à sept échanges). A défaut de plasmaphérese, les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes peuvent être administrées comme une alternative (3, 6,30).

2) Traitement de fond :

Le traitement de fond repose sur une immunosuppression active et prolongée. Le traitement immunosuppresseur, le plus souvent utilisé, repose sur l'azathioprine (2.5-3mg/kg/j) associé à une corticothérapie orale (prednisone 1mg/kg/j). Par ailleurs, l'intérêt thérapeutique du rituximab en première ou seconde intention a été démontré par plusieurs travaux.

D'autres études ont démontré une efficacité du mycophénolate mofétil, également, en association initiale avec une corticothérapie orale. Le méthotrexate, le tacrolimus et la ciclosporine sont peu utilisés, en pratique, mais potentiellement efficaces (30-32).

3) Nouveaux traitements :

Des immunosuppresseurs spécifiques ont été développés et utilisés tels que le tocilizumab (anticorps monoclonal bloquant le récepteur de l'IL6 a pour action de réduire le nombre de plasmablastes circulants), l'écilizumab (anticorps monoclonal humanisé

ciblant la fraction C5 empêchant la formation du complexe d'attaque membranaire), l'aquaporin (anticorps recombinant anti AQP4 non pathogènes entrant en compétition avec les anticorps naturels pathogènes) (30).

CONCLUSION :

La reconnaissance du spectre NMO et des nouveaux biomarqueurs disponibles est capitale pour différencier cette entité des différentes maladies inflammatoires du SNC, en particulier la SEP. En fait, le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge. Les traitements, habituellement prescrits au cours de la SEP ont un effet aggravant. Ainsi, le rôle du pédiatre pour l'identification précoce de cette maladie et l'orientation de l'enfant pour une prise en charge adaptée est d'un intérêt majeur pour préserver l'avenir adulte.

ABRÉVIATIONS :

ADEM : Encéphalomyélite aiguë disséminée

AQP4 : Aquaporine 4

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MALTE : Myélite aiguë transverse longitudinale étendue

MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

NMO : Neuromyélite optique

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système nerveux central

RÉFÉRENCES :

- [1] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weishenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999 ; 53 :1107-14.
- [2] Wingerchuk DM, Lennon VA, Luchinetti CF, Pittock SJ and Weishenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 :805-15.
- [3] Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N and Mckeon A. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016 ; 87 : S59-S66.
- [4] Mckeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M et al. CNS aquaporin-4-autoimmunity in children. *Neurology* 2008 ; 71(2) :93-100.
- [5] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364:2106-12.
- [6] Nicolas P, Marignier R. Neuromyélite optique aiguë (maladie de Devic). *EMC-Neurologie* 2016 ; Vol 13 ; 17-066-A-57.
- [7] Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F et al. Neuromyelitis optica in France : a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010 ;74 :736-72.
- [8] Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E et al. A population-based study of neuromyelitis optica in caucasians. *Neurology* 2011 ;76 :1589-95.
- [9] Mealy Ma, Wengerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in United States : a multi centric analysis. *Arch Neurol* 2012 ;69 :1176-80.
- [10] Banwell B, Bar-Or, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination : a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 436-455.
- [11] Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF, Boon M, Van Dijk K.G.J et al. Incidence of acquired demyelination syndromes of the CNS in Dutch children : a nationwide study. *J Neurol* 2012 ; 259 : 1929-1935.
- [12] Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E et al. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in multiethnic cohort of children. *Neurology* 2011 ;77 :1143-1148.
- [13] Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, Fujihara K, Itoyama Y et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy : lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol* 2014 ;24 :83-97.
- [14] Collongues N, Papeix C, Zéphir H, Audoin B, Cotton F, Durand-Dubief F, et al. [Nosology and etiologies of acute longitudinally extensive transverse myelitis]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2014 Jan;170(1):6-12.
- [15] Verhey LH, Branson HM, Makhija M, Shroff M and Banwell G. Magnetic resonance imaging features of the spinal cord in pediatric multiple sclerosis : a preliminary study. *Neuroradiology* 2010 ;52 :1153-1162.
- [16] Corbett J. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004 Sep;4(5):383.
- [17] Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with an-

- ti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008; 79:1075-1078
- [18] Bennet JL. Finding NMO : the evolving diagnostic criteria of neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol*. 2016 September ; 36(3): 238-245
- [19] Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat. Rev. Neurol*. 2013 Aug;9(8):455-61.
- [20] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81.
- [21] Kim S-M, Kim S-J, Jen Lee H, Kuroda H, Palace J et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *The Adv Neurol Disord* 2017 ; 10 :265-289.
- [22] Weinschenker B, Wingerchuk D, Vukusic S, Linbo L, Pittock S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of neurology* 2006 ;59(3) :566-69.
- [23] Huh S, Min J, Kim W, Kim S, Kim H et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mul Scl J* 2013.20(6) :695-704.
- [24] Nakamura M, Misu T, Fujihara K, Mliyazawa I, Nakashima I et al. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009 ;15 (6) :695-700.
- [25] Pittock SJ, Weinschenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006 ; 63 :964-68.
- [26] Toanen V, Vignal-Clermont C. Neuropathies optiques inflammatoires. *EMC-Ophtalmologie mars* 2017 ; 21-485-A-20.
- [27] Bernard-Valnet R, Marignier R. Evolution du spectre de la neuromyéélite optique de Devic. *La presse médicale* ; 2015. Tome 44, N°4 :401-410.
- [28] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF and Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 ;66 :1485-1489.
- [29] Wingerchuk D, Banwell B, Bennett JL, Cabre Ph, Carroll W et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015 ;85 :177-189.
- [30] Jarius S, Wildemann B and Paul F. Neuromyelitis optica, clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clinical and Experimental Immunology*, 176: 149-164
- [31] Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Fontaine B et al. Long term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology* 2010 ;75 :1084-1088
- [32] Tanuja Ch, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children. *Neurology*. 2016 Jan 19; 86(3): 245-252.



Evaluation de l'enseignement par carte conceptuelle auprès de étudiants en DCEM2

Evaluation of concept mapping learning with DCEM2 students

Ferjani.M , Jellouli.M , Hammi.Y , Boussetta.A , Gargah.T

Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis ,Tunisie

ABSTRACT

Introduction : L'enseignement par la carte conceptuelle est une méthode de pédagogie basée sur la liaison des concepts-clés entre eux afin de permettre à l'apprenant une meilleure intégration des connaissances. Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'enseignement à partir d'un cas à travers une carte conceptuelle auprès des étudiants.

Méthodes : Nous avons organisé quatre séances dans une salle dans le service de pédiatrie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, de durée de 60 minutes chacune. Notre population était composée de deux groupes d'étudiants en DCEM2 en cours de stage de pédiatrie. Les thèmes choisis étaient la glomérulonéphrite aigue post infectieuse(GNA) et l'hypertension artérielle(HTA). L'évaluation des étudiants comprenait un pré-test, un post-test similaires à côté d'une enquête de satisfaction

Résultats : Deux groupes d'étudiants comprenant 20 étudiants ont participé. La moyenne des notes attribuées au pré-test et au post-test était respectivement de $5,99 \pm 1,89/10$ et $6,99 \pm 1,78/10$, ($p < 0,0001$). La moyenne des notes attribuée à l'évaluation globale des séances d'apprentissage par CC était de $4,25/5 \pm 0,5$. L'apport de nouvelles connaissances par l'enseignement par CC rapportés par les étudiants avec une moyenne des scores de $4,23/5 \pm 0,62$. Les étudiants rapportaient que les objectifs d'apprentissage étaient atteints avec une moyenne des scores de $4,25/5 \pm 0,5$. La moyenne des scores de satisfaction concernant l'interaction dans la salle, le climat d'apprentissage, l'application du cours théorique et la participation active des étudiants étaient respectivement de $4,13/5 \pm 0,58$, $4,15/5 \pm 0,48$, $4,07/5 \pm 0,71$ et $4,05/5 \pm 0,78$.

Conclusion : Les séances d'enseignement à partir d'un cas à travers la carte conceptuelle a permis d'améliorer les connaissances des étudiants. Les étudiants étaient globalement satisfaits de cet enseignement.

ABSTRACT

Introduction : Concept map learning is a teaching method based on the linking of key concepts to one another to enable the learner to better integrate knowledge. The objectives of this work were to evaluate the teaching from a case through through a concept mapping to the students.

Methods : We organized four sessions in a room in the pediatric ward of Charles Nicolle Hospital in Tunis, lasting 60 minutes each. Our population consisted of two groups of DCEM2 students on pediatric traineeship. Themes selected were acute post-infective glomerulonephritis and high blood pressure (hypertension). The student assessment included a pre-test, a similar post-test alongside a satisfaction survey.

RESULTS

Two groups of students including 20 students participated. The average score assigned to the pre-test and post-test was $5.99 \pm 1.89 / 10$ and $6.99 \pm 1.78 / 10$, respectively ($p < 0.0001$). The average rating assigned to the overall evaluation of the CC learning sessions was $4.25 / 5 \pm 0.5$. The provision of new knowledge by CC teaching reported by students with a mean score of $4.23 / 5 \pm 0.62$. Students reported that learning objectives were achieved with a mean score of $4.25 / 5 \pm 0.5$. The average satisfaction scores for interaction in the classroom, the learning climate, the application of the theoretical course and the active participation of the students were respectively $4.13 / 5 \pm 0.58$, $4.15 / 5 \pm 0.48$, $4.07 / 5 \pm 0.71$ and $4.05 / 5 \pm 0.78$.

CONCLUSION

The teaching sessions from a case through the concept map helped to improve students' knowledge. Students were generally satisfied with this teaching.

Mots clés : carte conceptuelle, contextualisation, évaluation, étudiants

Keywords : concept mapping, contextualization, evaluation, students

INTRODUCTION :

Le raisonnement clinique est une manifestation de compétence des professionnels de santé à résoudre des problèmes de santé complexes posés par les patients. La littérature fait état d'un certain nombre de recommandations permettant aux formateurs en sciences de la santé d'adopter des stratégies pédagogiques pour faciliter l'apprentissage du raisonnement clinique. L'enseignement proposé doit être capable d'explicitier aux étudiants leurs connaissances et leurs actions, de rendre accessible le cheminement et le produit de leurs processus mentaux. L'enseignement doit également être capable d'identifier, chez les étudiants, les connaissances mobilisées et leurs mises en lien, la nature et le résultat des processus mis en œuvre [1-3].

Les cartes conceptuelles (CC) possèdent des propriétés susceptibles d'aider les enseignants dans ces tâches. Les CC ont été proposées pour représenter la structure cognitive d'un individu et favoriser chez les étudiants un apprentissage signifiant plutôt qu'un apprentissage par cœur [4,5]. En effet, l'élaboration par un étudiant d'une CC lui permet de clarifier ses connaissances, de mettre en relief les idées essentielles, de schématiser et de hiérarchiser ses savoirs. Les CC augmentaient la compréhension et amélioreraient les capacités de résolution de problème. Par ailleurs, les CC améliorent la mémorisation, la mise en réseau des connaissances [6].

L'enseignement par CC, a été introduit récemment dans notre service, comme méthode d'enseignement auprès des étudiants en deuxième cycle des études médicales (DCEM2), en formation hospitalière. L'objectif de cette étude était d'évaluer cette méthode d'enseignement auprès des étudiants.

MÉTHODES :

Il s'agissait d'une étude descriptive sur l'intérêt des séances d'enseignement par CC en pédiatrie. Au total, deux groupes de dix chacun (soit un total de 20) en DCEM2 ont participé à cette étude. Ils ont effectué un stage d'externat d'une durée de un mois au sein du service de Pédiatrie à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis durant le premier trimestre de l'année universitaire 2017-2018. Lors du stage, les étudiants ont participé à 2 séances d'enseignement par CC. Les séances se déroulaient dans la salle de Staff du service, de durée de 60 à 90 minutes, sous supervision du même enseignant. Les thèmes choisis étaient « Glomérulonéphrite aigue » et « Hypertension artérielle de l'enfant ». Pour chaque thème, un scénario clinique était préparé par l'enseignant et comportait les données de l'interrogatoire, de l'examen physique, des explorations et de la prise en charge thérapeutique. Chaque séance était de durée minimale de 60 minutes. Les cas cliniques choisis ont été inspirés de la pratique courante et des objectifs d'apprentissage

des étudiants en DCEM2, module Pédiatrie. Chaque séance se déroulait en suivant ces différentes étapes : L'enseignant présentait le scénario clinique aux étudiants. Les étudiants étaient appelés à relever les principaux concepts. Ensuite, l'enseignant leur demandait de faire les liens entre les concepts relevés. Les étudiants étaient par la suite divisés en deux groupes pour l'élaboration de la CC. Par la suite, les étudiants étaient invités à se réunir pour comparer et discuter les liens et les concepts sous supervision de l'enseignant.

Pour chaque thème, un pré-test et un post-test identiques ont été administrés aux étudiants avant puis immédiatement après chaque séance d'enseignement. A la fin de chaque séance, un formulaire de satisfaction était distribué aux étudiants. Le questionnaire de satisfaction utilisait une échelle en cinq points, allant de (1) pas du tout satisfait à (5) très satisfait pour chacun des items suivants concernant l'enseignement délivré : cadre, contenu, animation, intérêt, apport de cette méthode d'apprentissage et l'évaluation globale de la séance. Les données ont été saisies sur le logiciel Excel. Nous avons eu recours au logiciel d'analyse des données IBM SPSS 23.0. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre absolu ou en pourcentage ; les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne. La comparaison de la moyenne des scores pour l'ensemble des pré-tests avec ceux obtenus pour l'ensemble des post-tests a été obtenue par des tests non paramétriques de Wilcoxon-Mann-Whitney. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS :

Au total, 20 étudiants ont participé aux deux séances d'apprentissage par CC. L'enseignement par la CC a suscité beaucoup d'interaction. Tous les étudiants ont participé à l'élaboration de la CC et à la discussion des liens établis entre les concepts.

Les notes au prétest variaient de 1,33/10 à 9,5/10. Les notes au post-test variaient de 4/10 à 10/10. La moyenne des notes attribuées au pré-test était de $5,99 \pm 1,89/10$ et la moyenne des notes attribuées au post test était de $6,99 \pm 1,78/10$, la différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$). La moyenne des notes attribuée à l'évaluation globale des séances d'apprentissage par CC était de $4,25/5 \pm 0,5$. Tous les étudiants ont exprimé leur satisfaction globale. Les étudiants ont cotés leur satisfaction quant à la cohérence de l'enseignement avec la réalité professionnelle de 2/5 à 5/5 avec une moyenne des scores à $4,1/5 \pm 0,87$. L'apport de nouvelles connaissances par l'enseignement par CC rapportés par les étudiants avec une moyenne des scores de $4,23/5 \pm 0,62$. Les étudiants rapportaient que les objectifs d'apprentissage étaient atteints avec une moyenne des scores de $4,25/5 \pm 0,5$. La moyenne des scores de satisfaction concer-

nant l'interaction dans la salle, le climat d'apprentissage, l'application du cours théorique et la participation active des étudiants étaient respectivement de 4,13/5±0,58, 4,15/5±0,48, 4,07/5±0,71 et 4,05/5±0,78.

DISCUSSION :

Il ressort de notre étude que l'enseignement par la CC améliore les connaissances des étudiants puisqu'on notait une amélioration significative de notes attribuées au prétest et au post test. De même, cette méthode d'enseignement semble apportait une satisfaction aux étudiants.

Rendas et al. ont réalisé une étude qualitative incluant 14 étudiants en médecine, dont le protocole de recherche associait apprentissage par problème et élaboration de CC [7]. Les auteurs ont constaté qu'il y a une progression des étudiants en physiopathologie. Cette méthode pédagogique a satisfait l'ensemble des étudiants concernés. Une étude proposant la construction de CC en biologie et chimie montrait que ces dernières amélioraient la compréhension d'un problème et facilitent sa résolution [8]. Massart et al. [9] proposaient l'usage des CC dans un dispositif d'apprentissage à la résolution de problèmes complexes pour faire émerger l'organisation cognitive d'étudiants en médecine.

Un des intérêts de l'apprentissage par CC est le fait qu'elles peuvent aussi être construites en groupe. En effet, les interactions suscitées par l'échange de connaissances sont sources de nombreux apprentissages par les conflits cognitifs qu'elles provoquent au sein du groupe. Des études ont montré que les étudiants qui construisaient des cartes conceptuelles en groupe acquéraient de meilleures connaissances que les étudiants travaillant individuellement [21, 22]. La carte conceptuelle devient un outil de négociation de sens, non seulement entre les étudiants mais aussi en interaction avec l'enseignant [23, 24]. L'explicitation des connaissances par les étudiants eux-mêmes suscite chez eux une réflexivité sur leur propre savoir, développe ainsi leur capacité métacognitive et améliore l'intégration des connaissances [25]. Dans notre étude, les étudiants semblaient satisfaits quant à l'interaction qu'a suscité cette méthode d'enseignement, l'acquisition de nouvelles connaissances, la participation et le climat d'apprentissage.

La carte conceptuelle permet en effet de mettre en évidence les connaissances antérieures, les conceptions et les représentations des étudiants sur un concept, d'identifier les connaissances erronées et/ou les connaissances partielles liées à ce concept et d'aider à structurer et organiser la connaissance chez l'étudiant. Dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence par un pré-test et un post-test la modification des connaissances après une séance d'enseignement par la carte conceptuelle.

Notre étude a permis d'évaluer l'enseignement par CC auprès des étudiants et de montrer l'apport de

cette méthode d'apprentissage. Cependant, notre étude présente des limites : Le faible effectif est regrettable, il n'y avait pas de groupe comparatif. Certains étudiants ont pu avoir des craintes d'exprimer leur point de vue malgré l'anonymat du questionnaire. La place de cet apprentissage par rapport aux autres moyens d'enseignements utilisés reste à préciser.

CONCLUSION :

Les séances d'enseignement à partir d'un cas à travers la carte conceptuelle a permis d'améliorer les connaissances des étudiants. Les étudiants étaient globalement satisfaits de cet enseignement

Conflits d'intérêt et considérations éthiques

Il n'y a pas de conflit d'intérêt. Pour les considérations éthiques, les étudiants ont été avisés avant la séance CC qu'elle faisait partie d'un projet d'étude à visée pédagogique.

RÉFÉRENCES :

- [1] Bordage G. Elaborated knowledge: a key to successful diagnostic thinking. *Acad Med* 1994;69-11:883-5.
- [2] Novak JD, Gowin DB. Learning how to learn. New-York: Cambridge University Press, 4e édition, 1989.
- [3] Demeester A, Vanpee D, Marchand C, Eymard C. Formation au raisonnement clinique : perspectives d'utilisation des cartes conceptuelles. *Pédagogie Médicale* 2010; 11 : 81-95
- [4] Pinto AJ, Zeitz HJ. Concept mapping : a strategy for promoting meaningful learning in medical education, *Med Teach* 1997 ; 19 : 114-120.
- [5] Marchand C, Ivernois JF. Les cartes conceptuelles dans les formations en santé. *Pédagogie médicale* 2004; 5 (4): 230-240
- [6] Tardif J. Pour un enseignement stratégique, l'apport de la psychologie cognitive. Montréal : Ed. Logiques, 1992
- [7] Rendas AB. Toward meaningful learning in undergraduate medical education using concept maps in a PBL pathophysiology course. *Adv Physiol Educ* 2006;30:23-9
- [8] McGaghie W, McCrimmon D, Mitchell G, Thompson JA, Ravitch MM, Quantitative concept mapping in pulmonary physiology: comparison of student and faculty knowledge structures. *Adv Physiol Educ* 2000;23-1:72-81.

- [9] Massart V, Frayens A, Giet D. Évaluation préliminaire de l'impact d'un dispositif d'apprentissage à la résolution de problème complexe (ARPC). *Pédagogie Médicale* 2008;9:141-56
- [10] Okebukola PA, Jegede OJ. Cognitive preference and learning mode as determinants of meaningful learning through concept mapping. *Science Education* 1988 ; 72 : 489-500.
- [11] Johnson DW, Johnson RT. Cooperative learning and achievement. In : S.Sharan (Ed), *Cooperative learning : Theory and research*, New York : Praeger , 1990 : 23 - 37
- [12] Roth WM, Roychoudhury A. The concept map as a tool of the collaborative construction of knowledge : a microanalysis of high school physics students. *J Res Sci Teach* 1993 ; 30 : 503-534.
- [13] Brown DS. High School Biology : A group Approach to Concept Mapping . *Am Biol Teacher* 2003 ; 65 : 192-97.
- [14] Roth WM. Science discourse through collaborative concept mapping : new perspectives for the teacher. 1994 ; 16 : 437-455.

Evolution de l'épilepsie bénigne à pointes centro temporelle: étude à propos de 24 cas

Outcome of benign childhood epilepsy with centro temporal spikes: A study of 24 cases

Sfaihi. L ^(1,2), Kmiha. S ^(1,2), Ban Ameer. S ^(1,2), Maaloul. I ^(1,2), Kolsi. R ^(1,2),
Chbchoub. I ^(1,2), Aloulou. H ^(1,2), Hachicha. M ^(1,2), Kamoun. T ^(1,2)

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

⁽²⁾ Faculty of Medicine of Sfax TUNISIA

RÉSUMÉ

Introduction : L'épilepsie bénigne à pointes centro temporelle (EPCT) est l'épilepsie focale la plus fréquente chez l'enfant. Le but de notre travail était de décrire les particularités épidémiologiques et évolutifs de l'épilepsie à pointes centro temporelles (EPCT) chez nos patients.

Patients et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective de tous les cas d'EPCT colligés dans notre service entre 2010-2017. Les critères d'inclusion : absence d'antécédents médicaux personnels ; début entre 2 et 16 ans ; crises focales avec ou sans généralisation secondaire ; anomalies EEG intercritiques à type de pointes focalisées sur les régions centro temporelles et activées par le sommeil.

Résultats : Nous avons colligés 24 cas d'EPCT. Tous nos patients étaient âgés entre 3 et 11 ans. Les crises étaient focales dans tous les cas avec perte de l'état de conscience dans 16 cas/24, (66%). Une généralisation secondaire a été notée dans 6 cas (25%). Un traitement anti épileptique a été prescrit chez 22 patients. Le recul moyen était de 4 ans. Au cours de l'évolution, 2 patients (8.3%) avaient une crise isolée, 16 (66%) 2 à 5 crises et 5 (20%) 6 à 10 crises. Cinq patients (20.8%) ont présenté des troubles de l'attention et de concentration et une baisse des performances scolaires.

Conclusion : Notre travail illustre que l'EPCT est loin d'être une épilepsie bénigne. Des complications neuro-psychologiques à type de trouble de l'attention et du comportement sont fréquentes.

ABSTRACT

Introduction : Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) is the most common form of benign childhood focal epilepsy. We conducted this study in order to describe the specific clinical characteristics and outcomes of BECTS in our area.

Patients and methods : We conducted a retrospective study of all cases of BECTS treated by our department from January 2010 to December 2017. During this period, 24 children aged 2 to 16 years of age were diagnosed with BECTS and enrolled for long-term follow-up. The diagnosis was based on characteristic seizure manifestations and the typical EEG pattern of spikes or sharp waves in the centrotemporal area.

Results : All patients had their first seizure between the ages of 3 and 11 years. Most patients presented with simple partial seizures (16/24, 66%), while 6 patients (25%) developed secondary generalized seizures. Twenty-two patients received anti-epileptic drugs to control recurrent seizures. The mean duration of follow-up was 4 years. Two patients (8.3%) experienced only a single seizure, 16 patients (66%) had 2 to 5 seizures over the course of the disease, and 5 patients (20%) had 6 to 10 seizures. Five patients (20.8%) exhibited major behavioral problems at school and deficits in concentration.

Conclusion : BECTS is a benign childhood epilepsy with generally favorable prognosis. However, a fraction of patients show learning disabilities and behavioral disturbances, particularly during the most active phase, and may require additional or continued therapy.

Mots clés : enfant, épilepsie, pointes centro-temporelles

Keywords : child, epilepsy, centrotemporal spikes

Auteur correspondant :

Dr. SFAIHI Lamia / Assistant of pediatrics

Department of pediatrics at Hedi Chaker Hospital Sfax 3029 TUNISIA

Tél : 00 216 98 419 955 - Fax : 00 216 74 400 042

E-mail : sfaihilamia@yahoo.fr

INTRODUCTION :

Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) is the most common form of benign childhood focal epilepsy, with an incidence of approximately 21/100,000 [1] and accounting for 20–25% of all childhood epilepsies [2]. It is classified as an idiopathic localization-related epilepsy [3]. BECTS has a characteristic age at onset, seizure pattern, neurodevelopmental profile, neuroimaging and electroencephalographic pattern, and higher prevalence during sleep [3].

Timely diagnosis is critical for successful management during the course of the illness. While spontaneous remission occurs in most cases, BECTS patients may develop behavioral or cognitive problems [4–7]. Furthermore, atypical features such as status epilepticus, developmental delay, daytime-only seizures, screaming during seizures, and postictal Todd's paresis may occur [2,8].

There is limited clinical data on BECTS in Tunisian children, so prognoses and treatment strategies are based on clinical studies of other populations. We conducted a retrospective review of 24 local cases of BECTS in order to describe the specific clinical characteristics and outcomes in our area. Furthermore, we compared our results to earlier studies and to the conclusions of a previous meta-analysis.

METHODS :

We conducted a retrospective study of all cases of BECTS treated by our department from January 2010 to December 2017. During this period, 24 children aged 2 to 16 years of age were diagnosed with BECTS and enrolled for long-term follow-up. This case series study was approved by the institutional board of research ethics and informed written consent was obtained from all parents or guardians. The diagnosis was based on characteristic seizure manifestations, including the typical EEG with spikes or sharp waves in the centrotemporal area that may or may not lead to secondary generalized seizures. Aside from seizure history and these EEG findings, all patients were normal as assessed by neurological examination or neuroimaging (including cranial computed tomography [CT] and/or magnetic resonance imaging [MRI]).

We distinguished atypical from typical BECTS by the criteria of Datta and Sinclair [2]. Patients exhibiting earlier onset of epilepsy (before the age of 4 years), learning problems, abnormal neurological examination at onset, other seizure types, or atypical EEG abnormalities were classified as having atypical BECTS. The information obtained from each patient also included family history of epilepsy, history of febrile convulsions, age at onset and recovery, disease duration, seizure frequency, features of individual seizure episodes, and the occurrence of secondary generalized seizures. Finally, we determined long-term outcome, focusing on the presence of developmental delay and learning difficulties.

RESULTS :

Epidemiology

Over a 8-year period, 24 children (14 boys and 10 girls) out of the 571 cases of child epilepsy treated by our department met the inclusion criteria of BECTS. During the same period, we also registered 2 children with Panayiotopoulos syndrome and 8 children with idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut. The incidence of partial idiopathic epilepsy was 5.9% (34/571); BECTS represented 4.2% of all child epilepsy cases and 70% (24/34) of all partial idiopathic epilepsy cases treated.

Age at first seizure ranged from 3 to 11 years (mean age, 6 years and 8 months) but a large fractions (14/24, 58%) had their first seizure between the ages of 5 and 7 years (Figure 1).

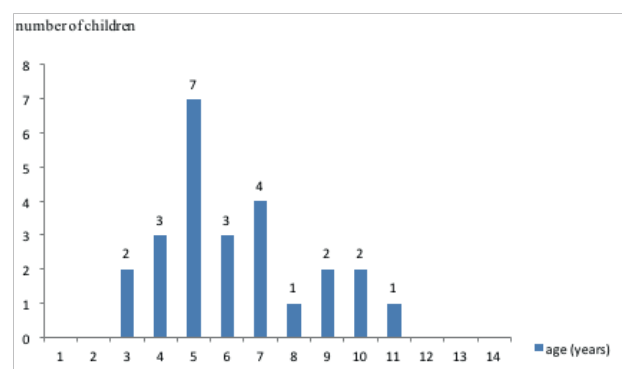


figure 1: Distribution of age at onset of seizures

A family history of epilepsy was found in 3 cases (12.5%) and febrile seizures were reported in 2 cases (8%). Three patients (12.5%) had febrile seizures before the onset of BECTS.

Clinical features

Most patients (16/24 or 66%) had simple partial seizures, 6 patients (25%) developed secondary generalized seizures, and two patients (8.3 %) had primary generalized seizures (Table 1).

Table 1 : Clinical information of patients

Characteristics	Number of cases(%)
Sex	
Male	14 (58,3)
Female	10 (41,6)
Types of seizures	
Partial	16(66)
Primary generalized	2 (8,3)
Secondary generalized	6(25)
Time of seizures	
Sleeping	18 (75)
Waking	2 (8,3)
Both	4 (16,6)
Number of seizures before enrollment	
1	7 (29)
2-3	13 (54)
>3	4 (16,6)
Treatment	22(91,6)
VPA	21 (87,5)
CBZ	1 (4)
Number of seizures at the end of the study	
1	2 (8,3)
2-5	16 (66)
6 -10	5 (20)
>10	1 (4)

During seizures, most patients exhibited unilateral facial sensory-motor and oropharyngolaryngeal symptoms, hyper-salivation, and speech arrest (75%). Loss of consciousness occurred in 8 patients (33%). Eighteen patients (75%) had seizures only during sleep, while 2 patients (8.3%) had seizures while awake and 4 patients (16.6%) had seizures in both the sleeping and waking states. Before clinical intervention, 7 patients (29%) had only one seizure, 13 (54%) had two or three seizures, and 4 (16.6%) had more than three seizures. Individual seizure episodes were brief, lasting 1 to 3 minutes in 42.6% of the cases. However, in 11 cases (46%), seizures lasted from 10 to 15 minutes. Most patients underwent cranial CT (75%) or MRI examinations (8%); these tests revealed no CNS abnormalities.

Electroencephalographic findings

In all cases, the interictal EEG had a normal background with high amplitude, repetitive, diphasic spikes. The spikes were confined to one hemisphere in 20 cases (83%) and occurred bilaterally in 4 cases (17%). When unilateral, spikes were more frequent in the right hemisphere (60%). These interictal spikes were more frequent during sleep in all patients, and 30% of patients showed interictal spikes only during sleep.

Two patients had brief generalized spike-and-wave discharges, but with no concurrent absence seizures. These discharges were present in the awakening state.

Subtype of BECT

Based on the criteria of Datta and Sinclair [2], twenty children had typical BECTS and four had atypical BECTS, including 2 cases with age at onset younger than 4 years and 2 cases with atypical EEG abnormalities.

Treatment

Twenty-two patients (91.6%) received anti-epileptic drugs (AEDs) after recurrent seizures. The mean number of seizures before drug treatment was 2.28. Among AED-treated patients, 21 (87.5%) were prescribed valproic acid and one was given carbamazepine. One patient with atypical BECTS was treated with more than one drug due to incomplete seizure control. The mean duration of drug treatment was 2.9 years and 10 patients were still under treatment at the end of the study. For those children no longer taking AEDs, two experienced relapse, at four and six months after treatment ceased.

Outcome

All BECTS patients were monitored for at least 3 years and 48% were still receiving follow-up care at the end of this study. The mean duration of follow-up was 4.05 years after the initial seizure.

Two patients experience only one seizure (8.3%), 16 (66%) experienced 2 to 5 seizures, 5 patients had 6 to 10 seizures, and only one (4%) experienced more than 10. In total, 74% of the patients had fewer than five seizures.

The average age at seizure remission for patients taken off AEDs was 9.3 years. The mean time to seizure-free status in this group was approximately 2 years.

Nineteen children (79%) attended regular school classes and all maintained average or above average grades. However, five patients (20.8%) exhibited major behavioral problems at school and deficits in concentration. Three of these children (12.5% of the total patient group) were no longer in regular school, while two (8.3%) attended but with poor results.

We tested sex, age at onset, diurnal pattern, seizure type, seizure duration, the time interval between the first and second seizures, and EEG spike frequency as candidate prognostic indices of seizure frequency to define risk factors for recurrence. However, seizure frequency was not significantly different between sexes or other defined subgroups ($P > 0.05$ by Chi-square test). Furthermore, the outcome of the four patients with atypical BECTS was similar to those with typical BECTS. In fact, among these four patients, three were free of seizures before the end of the study (at 7, 9, and 10 years of age) and none of the three exhibited learning difficulties or any other behavioral problems. Only one atypical BECTS patient, with an earlier age at onset than the other three, still had seizures (2/year) at the end of the 4 year follow-up.

DISCUSSION :

In this study, benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) exhibited a male predominance (58.3%), consisted with similar case series reported from other countries [9-12]. The age at onset ranges from 3 and 13 years, with most patients experiencing their first seizure at 7-8 years of age and recovering by the age of 16 [8, 12-16]. In the current study, the age at onset was between 3 and 11 years and the majority of initial seizures (58%) occurred between 5 and 7 years of age, in general accord with previous studies.

BECTS is characterized by partial or secondary generalized seizures, most often during sleep. Previous studies reported that only 5-20% of patients had seizures during the waking state only, whereas 15% had seizures during both sleep and waking states [10, 17]. We found that 75% of Tunisian children with BECTS experienced seizures during sleep, especially soon after falling asleep and shortly before waking, while only 8.3% had seizures only while awake, and 16.6% had seizures in both the sleeping and waking states. Seizures in BECTS patients are typically partial with parasthesias and tonic or clonic activity of the lower face associated with drooling and dysarthria. In our study, 91% of patients presented with partial seizures, while only 8.3% had primary generalized seizures.

The classical EEG presentation of BECTS shows normal background with high-voltage diphasic spikes

or sharp waves in the centrotemporal area. These discharges may be seen individually, or in clusters, with individual spikes repeating at 2 Hz [2, 9, 10]. Spikes or sharp waves most commonly originate in the central or centrotemporal area. They may be synchronous, or spread to frontal, parietal, or occipital regions, and can sometimes spread from one hemisphere to the other. Again, most of our cases shared these general characteristics. Lerman [10] reported that approximately 60% of seizures had a unilateral focus, whereas 40% showed bilateral lesions. In addition, the spikes or sharp waves could be synchronous or asynchronous, symmetrical or asymmetrical. However, we found that the spikes were confined to one hemisphere in most (83%) of patients and occurred bilaterally in only 17%.

Massa et al. [5] monitored 60 patients with BECTS and concluded that patients at greater risk for neuropsychological impairments had at least three of six distinct interictal EEG patterns: intermittent slow-wave focus, multiple asynchronous spike-wave foci, long spike-wave clusters, generalized 3 Hz spike wave discharges, conjunction of interictal paroxysms with negative or positive myoclonia, and/or frequent interictal abnormalities during both wakefulness and sleep.

BECTS is considered benign because it is usually well controlled by anti-epileptic drugs (AEDs) and demonstrates spontaneous remission. It has even been proposed that patients with BECTS do not require antiepileptic drugs or should receive only low doses [9, 11]. However, Blom et al. [18] reported that a few patients were refractory to AEDs. In our study, 91% required AED treatment (mean of 2.9 years) for adequate seizure control, but only two relapsed once AED treatment was stopped.

Bouma et al. [13] conducted a meta-analysis of 20 publications that examined a total of 794 patients with BECTS. In this large patient sample, seizures occurred only once in 15.6% of patients, 2 to 5 times in 62.1%, 6 to 15 times in 17.3%, and more than 15 times in 5.3%. Thus, 77% of the patients had less than five seizures, similar to the proportion found in our study. In the meta-analysis, secondary generalized seizures occurred in 43.5% of patients, significantly higher than found in the current study. Follow-up was successfully conducted without AED in 18.4% of these patients. Anti-epileptic drug treatment was successfully discontinued in 87.8% of these patients and only 14.2% experienced seizure recurrence after termination of AED therapy. Finally, seizure remission was confirmed in 97.7% of all patients. The authors concluded that future seizures cannot be determined with certainty at first presentation. In other words, it is difficult to predict at the time of onset whether a patient will require prolonged AED treatment to suppress subsequent seizures. On the contrary, several risk factors have been identified that suggest a longer duration of the active seizure period and more frequent recurrence. Shorter intervals between the first three sei-

zures, a younger age at onset (less than 4 years), the presence of recurrent generalized tonic-clinic seizures (GTCS), and seizures in both sleep and waking states suggest a longer and more severe peak period requiring early AED treatment [19].

There are no case-control studies to guide the choice of AEDs for BECTS patients, so treatment is based on experience and known drug efficacy and tolerability. Thus, CBZ or VPA are the best choice for BECTS patients. Sulthiame and GBP are good second options for CBZ- and VPA-refractory cases. In all cases, however, AED treatment should be as brief as possible. Usually the treatment lasts for 1-2 years after the last seizure, and then treatment is discontinued without waiting for the disappearance of centrotemporal (Rolandic) spikes [19].

Although the ultimate prognosis for BECTS is excellent, recent neuropsychological studies using more sophisticated tests demonstrated that Rolandic spikes could interfere with specific cognitive and behavioral functions. Between 28% and 53% of children with BECTS displayed neuropsychological abnormalities during the active phase of epilepsy, including difficulties with auditory-verbal and visuospatial memory tasks, deficits in test of executive function, language impairments, attention disorders, learning disabilities, and behavioral disturbances [20]. Similarly, 20.8% of our patients exhibited major behavioral problems at school and impaired concentration. However, we do not know whether these neuropsychological abnormalities are a consequence of persistent Rolandic spikes or if cognitive deficits preceded the onset of epilepsy. Furthermore, it remains uncertain whether chronic AED treatment can prevent neuropsychological dysfunction in this subgroup of BECTS patients [19].

CONCLUSION :

BECTS is a benign childhood epilepsy with generally favorable prognosis. However, a fraction of patients show learning disabilities and behavioral disturbances, particularly during the most active phase, and may require additional or continued therapy.

RÉFÉRENCES :

- [1] Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci. A study of incidence rate in outpatient care. *Epilepsia* 1975;16:657-64
- [2] Datta A., Sinclair DB., Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes: Typical and Atypical Variants *Pediatr Neurol* 2007;36:141-145.
- [3] Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47:1558-68

- [4] Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatric Neurology* 2000;23:391-5.
- [5] Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmuller C, Kleitz C, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001;57:1071-9.
- [6] Vinayan KP, Biji V, Thomas SV. Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes (BECTS). *Seizure* 2005;14:207-12.
- [7] Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J, Weber JW, Vles JS. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior* 2006;8:56-70
- [8] Verrotti A, Latini G, Trotta D, Giannuzzi R, Cutarella R, Morgese G, et al. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatric Neurology* 2002;26:26-9.
- [9] Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1998;39(4):S32-S41.
- [10] Lerman P. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy: A comprehensive textbook*, Pp 1997;2307-14.
- [11] Martinez WC. Benign Rolandic epilepsy. *Consensus in child neurology: the management of epilepsy* 1999;16-18.
- [12] Maa C.K.L , Chanb K.Y. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children *Brain & Development* 2003; 25: 390-395.
- [13] Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997;48:430-7.
- [14] Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Bjorgvinsson H, Hauser WA. Rolandic epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39:884-6.
- [15] Peters JM, Camfield CS, Camfield PR. Population study of benign rolandic epilepsy: is treatment needed? *Neurology* 2001;57:537-9.
- [16] Kramer U, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Shahar E. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical characteristics and identification of patients at risk for multiple seizures. *Journal of Child Neurology* 2002;17:17-9.
- [17] Zhao X., Chi Z., Chi L., Shang W., Liu X. Clinical and EEG characteristics of benign rolandic epilepsy in Chinese patients *Brain & Development* 2007;9: 13-18
- [18] Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: a follow-up in adulthood of patients initially studied as children. *Epilepsia* 1982;23:629-32
- [19] Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: When and how should be treated? *Brain & Development* 2011; 33: 207-212
- [20] Chahine LM, Mikati MA. Benign pediatric localization-related epilepsies. *Epileptic Disorders* 2006;8:243-58.

L'halitose infantile : collaboration entre pédiatre et pédodontiste

Child halitosis : collaboration between paediatrician and pedodontist

El Mehdi. H ⁽¹⁾, El yajouri. A ⁽²⁾, Bouabi. E ⁽³⁾, Hakima. Ch ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Hariri El Mehdi : Spécialiste en pédodontie-prévention, C.C.T.D, Faculté de Médecine Dentaire de Rabat, Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.

⁽²⁾ Abdelhakim El Yajouri : Spécialiste en pédiatrie, Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.

⁽³⁾ EL Mohtarim Bouabid : Professeur et chef de service d'odontologie à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.

⁽⁴⁾ Chhoul Hakima: Professeur et chef de service de pédodontie-prévention, C.C.T.D, Faculté de Médecine Dentaire de Rabat, Maroc.

RÉSUMÉ

L'halitose ou la mauvaise haleine infantile est un problème de santé relativement mineur, souvent négligé par l'enfant en bas âge, mais qui est découvert fortuitement par ses parents ou par son entourage proche. Elle correspond en majeure partie à l'émission de composés sulfurés volatils nauséabonds, dont essentiellement l'hydrogène sulfuré et le méthyl mercaptan. Bien qu'elle soit dans 85% des cas d'origine bucco-dentaire, les causes loco-régionales et générales de la mauvaise haleine doivent être recherchées et identifiées. Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature, nous adoptons ainsi l'halitose en trois catégories : physiologique, pathologique et subjective. La prise en charge de cette pathologie est le plus souvent pluridisciplinaire, elle devra faire l'objet d'une collaboration entre le pédodontiste et les autres disciplines médicales telles, la pédiatrie, l'O.R.L., la gastro-entérologie, la médecine interne et la psychiatrie.

SUMMARY

Infant halitosis or breath is a relatively minor health problem, often overlooked by a young child, but discovered by chance by his or her parents or close relatives. It mainly corresponds to the emission of nauseating volatile sulphide compounds, mainly hydrogen sulphide and methyl mercaptan. Although 85% of cases are oral, the loco-regional and general causes of bad breath must be investigated and identified. Several classifications have been proposed in the literature, so we adopt halitosis in three categories : physiological, pathological and subjective. The management of this pathology is usually multidisciplinary, it should be the subject of a collaboration between the pedodontist and other medical disciplines such as paediatrics, O.R.L., gastroenterology, internal medicine and psychiatry.

Mots clés : halitose, enfant, pluridisciplinaire.

Keywords : halitosis, child, multidisciplinary.

Auteur correspondant :

Dr. HARIRI El Mehdi

Avenue allal al fassi, rue Mohammed jazouli, madinat al irfane, Faculté de médecine dentaire, département de pédodontie-prévention, bp : 6212 rabat-instituts.

Tél : 00 212 668 607 363

E-mail : haririelmehdi@gmail.com

INTRODUCTION :

Le mot halitose provient du latin (halitus), souffle ou haleine et du suffixe grec (osis), maladie ou anomalie. Il s'agit d'un mot générique pour décrire une odeur considérée comme désagréable et forte émanant de l'haleine ou de l'air expiré. L'halitose chez l'enfant ou la mauvaise haleine infantile est un problème de santé relativement mineur. Elle correspond en majeure partie à l'émission de composés sulfurés volatils nauséabonds, dont essentiellement l'hydrogène sulfuré et le méthyl mercaptan, et qui peuvent avoir une origine buccale, extra- buccale ou générale. La prise en charge de cette pathologie est le plus souvent pluridisciplinaire, incluant la pédodontie et d'autres spécialités médicales. L'objectif de notre travail est de mettre le point sur l'halitose infantile dans son aspect global et de montrer l'intérêt de la collaboration entre le pédiatre et le pédodontiste.

I- MÉTHODES D'ÉVALUATION :

1.Méthodes subjectives ou organoleptiques :

Les méthodes subjectives ou organoleptiques sont très pratiques mais elles ne sont pas précises (1). Elles reposent sur l'appréciation de l'odeur dégagée dans l'air expiré par la bouche ou par le nez du patient, la salive, la plaque dentaire existante au niveau des dents ou des espaces interdentaires et l'enduit de la partie postérieure de la langue. L'échelle de référence pour les différentes mauvaises odeurs est la suivante (2) :

- 0 = absence d'odeur désagréable ;
- 1 = mauvaise odeur à peine perceptible ;
- 2 = mauvaise odeur légèrement perceptible ;
- 3 = mauvaise odeur d'intensité moyenne ;
- 4 = mauvaise odeur forte ;
- 5 = mauvaise odeur très puissante.

2.Méthodes objectives ou organoleptiques :

Les méthodes objectives de mesure de la mauvaise haleine mesurent les composés volatils à la source de l'halitose (3). Ces derniers sont détectés :

- Par une méthode électrochimique (halimètre) qui détecte une partie des composés sulfurés volatils (CSV) ;
- Par un procédé de chromatographie en phase gazeuse, plus précis mais bien couteux. D'autres tests sont utilisés : test oralchroma et le test BANA (4).

II- CLASSIFICATION :

Lorsqu'un patient se plaint d'halitose, il est important de savoir quel type d'halitose il présente. Pour cela, il est très important de connaître la classification de l'halitose (6) :

- **Vraie halitose** : c'est quand la mauvaise haleine peut être vérifiée de façon objective. On distingue :
 - .. L'halitose physiologique : aussi nommée halitose transitoire (par exemple haleine du matin, au réveil).
 - .. L'halitose pathologique : orale ou extra-orale.
- **Pseudo-halitose** : Le patient estime souffrir de

mauvaise haleine même si aucune preuve objective ne le confirme.

- **Halitophobie ou halitose subjective** : Le patient persiste à croire qu'il souffre d'halitose même si tous les examens prouvent le contraire.

III- Collaboration entre pédiatre et pédodontiste :

Dans l'objectif de réaliser un bilan étiologique du jeune patient consultant pour une mauvaise haleine, le pédiatre et le pédodontiste sont amenés à travailler en collaboration afin de déterminer l'origine de cette halitose et de pouvoir la traiter. La première consultation est déterminante, elle permet d'affirmer l'étiologie de l'halitose en se basant sur les moyens diagnostiques précités et permet également d'orienter le malade vers le pédiatre ou vers le pédodontiste si l'un d'eux estime que l'origine de la mauvaise haleine perçue est en rapport avec d'autres pathologies autres que celles liées à sa spécialité. En fonction de l'origine de l'halitose, un traitement étiologique doit être entrepris en premier lieu que ça soit par le pédiatre ou par le pédodontiste. Lorsque l'étiologie n'a pu être identifiée ou que l'affection causale identifiée d'origine extra-buccale ou générale ne peut être définitivement éliminée, un traitement palliatif basé essentiellement sur le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire sera mis en œuvre pour apporter un soulagement au patient, ce qui place le pédodontiste comme acteur principal de la prise en charge.

A/ Rôle du pédiatre :

a. Dépistage des pathologies extra-orales en rapport avec l'halitose :

Dans le cadre du bilan étiologique du patient consultant pour une mauvaise haleine, la consultation pédiatrique doit être envisagée à la recherche des causes extra-orales de l'halitose. La fréquence des causes extra-orales est variable. Selon les études, elle concerne entre 7 et 15 % de l'ensemble des patients atteints d'une halitose pathologique (5). Voici une série de pathologies infectieuses les plus fréquentes : pathologies naso-sinusiennes, pathologies amygdaliennes, pathologies tumorales malignes, les diverticules pharyngo-œsophagiens (6).

b. Dépistage des pathologies générales en rapport avec l'halitose :

L'ensemble des causes d'halitose liées aux pathologies médicales générales est représenté par : les pathologies pulmonaires et respiratoires, les pathologies gastro-intestinales, les pathologies fonctionnelles et syndromes de malabsorption, Les troubles sensoriels et psychologiques, la prise médicamenteuse (traitements aux corticostéroïdes par inhalation, traitements à base d'antidépresseurs). Lors des plaintes d'halitose non objectivées par l'examen clinique et une fois les causes organiques et fonctionnelles encartées, on peut évoquer une pathologie psychiatrique.

c. Traitement de l'halitose d'origine extra-buccale et générale :

Un traitement sera mis en oeuvre toutes les fois où une cause précise est identifiée. Il s'agira soit de traitements oto-rhino-laryngologiques, psychiatriques ou de traitement des différentes affections générales déjà citées. Lorsqu'aucune cause évidente n'a pu être identifiée ou que l'affection causale identifiée ne peut être définitivement éliminée, un traitement symptomatique sera mis au point pour apporter un soulagement au patient. Une bonne hygiène alimentaire et le maintien d'une santé bucco-dentaire correcte constituent d'excellents moyens de prévention de l'halitose, ce qui met en évidence le rôle de cette collaboration entre pédiatre et pédodontiste. La bonne hygiène alimentaire sous-entend avoir une alimentation équilibrée sans excès de graisse, de féculents, de produits odoriférants comme l'ail, l'oignon et les régimes riches en protéines et de boire beaucoup d'eau.

B/ Rôle du pédodontiste :

a. Dépistage des pathologies bucco-dentaires en rapport avec l'halitose :

85-90 % des cas d'halitose ont une origine buccale (9). Les différentes étiologies buccales incriminées dans la mauvaise haleine chez l'enfant sont : principalement la langue, les maladies parodontales, les lésions carieuses profondes, la pulpe nécrosée à contenu purulent, l'alvéolite, les couronnes mal adaptés avec mauvais points de contact, les prothèses amovibles à surface rugueuses ou mal entretenues, certaines pathologies de la muqueuse buccale, les troubles salivaires en terme de qualité et de quantité de la salive sécrétée. Les bactéries responsables de maladies parodontales ont une implication dans la dégradation des acides aminés à l'origine des composés volatils dont la concentration est proportionnelle à l'indice de saignement, à la profondeur et au nombre de poches parodontales. Du fait de sa morphologie, la langue constitue un réservoir pour les pathogènes parodontaux et joue un rôle essentiel dans le dégagement des mauvaises odeurs qui émanent de la bouche. Toute atteinte de la muqueuse buccale qui dure dans le temps, peut être responsable d'halitose par des mécanismes de surinfection, de nécrose tissulaire ou des difficultés d'hygiène. La salive est importante dans le maintien de l'équilibre de la flore buccale. Toute altération salivaire est susceptible de provoquer une mauvaise haleine (8,10).

b. Traitement de l'halitose d'origine bucco-dentaire :

Le traitement concernant la cavité buccale consiste à éliminer la cause de la mauvaise haleine sans juste chercher à la masquer à savoir : nettoyage prophylactique des surfaces dentaires; soins de caries ; reconstitution des dents délabrées ; réajustement des prothèses mal adaptées ou nécessité de les refaire; assainissement des muqueuses et du parodonte ;

administration de stimulants salivaires (chewing-gums, citron, médicaments) en cas d'hyposialie ou asialie. L'utilisation de salives artificielles permet d'assurer une hydratation buccale. Un traitement adjuvant comprenant une application topique fluorée peut être d'un grand bénéfice pour la prévention des caries abondantes dans les syndromes de sécheresse buccale. L'hygiène bucco-dentaire et le brossage jouent un rôle prépondérant dans le contrôle de la plaque et des mauvaises odeurs buccales. Un brossage dentaire et lingual en utilisant de préférence le gratte langue sont nécessaires. L'utilisation des produits comme les bains de bouche sans alcool, les spray et les instruments complémentaires au brossage dentaire (fil dentaire, brossette inter-dentaire, gratte langue...) permet un meilleur contrôle de l'hygiène bucco-dentaire et par conséquent de l'halitose (11,12).

CONCLUSION :

« Halitose » est le terme scientifique désignant la mauvaise haleine ou l'émission par le souffle d'odeurs désagréables qu'elles soient d'origine buccale ou autres. Cette halitose a le plus souvent une étiologie buccale, ce qui place le pédodontiste comme acteur principal de la phase thérapeutique. La prise en charge de ce trouble comprend des traitements préventifs, curatifs et palliatifs mis en place par le pédodontiste, mais aussi l'implication de l'équipe pluridisciplinaire constituée du pédiatre, de l'ORL et du psychologue/psychiatre. Le maintien d'une bonne santé bucco-dentaire demeure un excellent moyen de prévention de l'halitose.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Porter SR, Scully C. Oral malodour (halitosis). *BMJ* 2006; 333:632- 635.
- [2] Soell M, Millauskaite A, Hassan M, Haïkel Y, Selimovic D. Diabète et santé bucco-dentaire. *Médecine des maladies Métaboliques* 2007; 1(4):43-4925.
- [3] Yaegaki K, Qian W, Murata T, et al. Oral malodorous compound causes apoptosis and genomic DNA damage in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2008; 43(4):391-399.
- [4] Carmona T, Limeres Posse, Diz DP, Fernandez FJ, Garcia V. Extra oral aetiology of halitosis. *Med-Oral* 2001; 6(1):40-47.
- [5] François M. Pathologie des voies aériennes supérieures. *Pédiatrie*. 2003, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. p. 1-1022. Robertson J, Friedman E, Rubin B. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2008 ; 9:21-219.

- [6] Yaegaki K, Coil JM. Examination, classification and treatment of halitosis: clinical perspectives. J Can Dent Assoc 2000; 66(5):257-61.
- [7] Duvillard C et Romanet P. Tumeurs bénignes du pharynx. Oto- rhino-laryngologie 2008, Encycl. Méd Chir (Elsevier Masson SAS, Paris), pp. 1-7.
- [8] Aimetti M, Perotto S, Castiglione A et al. Prevalence estimation of halitosis and its association with oral health-related parameters in an adult population of a city in North Italy. J Clin Periodontol. 2015; 42(12):1105-14.
- [9] ADA Council on Scientific Affairs. Oral Malodor. J Am Dent Assoc. 2003; 133(7):880.
- [10] Bisson C, Ejeil AL, Dridi SM. Halitosis treatments in general dentistry. Rev Odont Stomat. 2012; 41:191-7.
- [11] Davarpanah M, de Corbière S, Caraman M, Sater S et al. L'halitose. Une approche pluridisciplinaire. Editions CdP, Paris, 2006
- [12] Davarpanah M, Cymes M. Soyez sur de votre haleine. Marabout Poche, Paris, 2004.
- [13] Van Steenberghe D. Breath malodor, a step by step approach. Quintessence books, Kopenhagen, 2004.

Les facteurs prédictifs de persistance de l'asthme chez l'enfant d'âge préscolaire

Predictive factors of persistent asthma in preschool children

Dridi.Y, Jeridi.Y, Lamouchi.MT, Khleyfia.Z, Ouerda.H, Azzabi.O, Selmi.I, Halioui.S, Siala.N, Maherzi.A

Service de Pédiatrie, hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunis
Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Problématique : L'asthme de l'enfant est une maladie multifactorielle qui débute souvent avant l'âge de 6 ans. Cependant, il reste difficile de prédire si un asthme persistera à l'âge scolaire. Les objectifs de ce travail étaient d'identifier les principaux facteurs prédictifs de persistance de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective et descriptive menée au service de pédiatrie de l'Hôpital Mongi Slim incluant 40 enfants asthmatiques d'âge préscolaire recrutés entre Janvier 2013 et Décembre 2015 et suivis pour une durée minimale de 2 ans.

Résultats : Quarante patients (24 garçons et 16 filles), d'âge moyen 28 mois (extrêmes de 8 à 56 mois), ont été inclus. Après un recul moyen de 3 ans, deux groupes ont été individualisés : les enfants asymptomatiques ou siffleurs transitoires : 20 patients (50%) et les enfants symptomatiques ou siffleurs persistants : 20 patients (50%). Les principaux facteurs prédictifs de persistance des symptômes retrouvés à l'étude univariée étaient les antécédents personnels de rhinite allergique ($p=0,04$), les antécédents d'asthme chez le père ($p=0,002$), l'âge précoce de la première bronchiolite (<6 mois) ($p=0,013$), la sévérité de l'asthme ($p=0,007$) et les Prick tests positifs aux acariens ($p=0,04$). L'analyse multivariée a permis de dégager deux facteurs prédictifs indépendants qui sont : l'asthme paternel $OR_{aj}=5,38$ [1,34 -166,66] et la sévérité initiale de l'asthme $OR_{aj}=40$ [2,27 -183,43].

Conclusion : La rhinite allergique, l'asthme paternel, les antécédents de bronchiolite avant l'âge de 6 mois, l'asthme sévère et les tests cutanés positifs aux acariens étaient associés à un risque élevé de persistance de l'asthme dans notre série. L'identification précoce de ces facteurs permet l'amélioration de la prise en charge des nourrissons siffleurs.

ABSTRACT

Background : Asthma is a heterogeneous disease. Symptoms often begin in the first 6 years of life. However, it is difficult to predict if asthma would persist till school age. The aims of this study were to identify the main predictive factors of persistent asthma in preschool children.

Methods : We conducted a retrospective study in the pediatric department of Mongi Slim Hospital. Forty asthmatic preschool children (aged under 5 years) were enrolled between January 2013 and December 2015.

Results : Forty asthmatic children (24 girls and 16 boys) with a mean age of 28 months (from 8 to 56 months) were included. After an average follow-up of 3 years, two groups were individualized: asymptomatic children or transient whistlers: 20 patients (50%) and symptomatic children or persistent whistlers: 20 patients (50%). The main predictors of asthma found in the univariate study were personal history of allergic rhinitis ($p=0.04$), history of father's asthma ($p=0.002$), early age of first bronchiolitis (<6 months) ($p=0.013$), severity of asthma ($p=0.007$), and dust mite-positive skin tests ($p=0.04$). Multivariate analysis revealed two independent predictors: paternal asthma $OR_{aj}=5.38$ [1.34 -166.66] and initial severity of asthma $OR_{aj}=40$ [2.27 -183.43].

Auteur correspondant :

Dr Dridi Youss

Service de Pédiatrie, hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunis

E-mail : yousr.dridi@gmail.com

Conclusion : Allergic rhinitis, paternal asthma, history of bronchiolitis before age of 6 months, severe asthma, and dust mite-positive skin tests were associated with a high risk of persistent asthma in our study. Early identification of these factors makes it possible to improve the management of whistling infants.

Mots clés : asthme – enfant – bronchiolite – atopie – facteurs prédictifs

Keywords : Asthma – child – bronchiolitis – atopy – prognostic factors

1- INTRODUCTION :

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures. Elle se manifeste par des symptômes respiratoires tels que sifflements, essoufflement, oppression thoracique et toux, qui varient dans le temps et en intensité et qui sont associés à une limitation variable des débits expiratoires. Tous ces symptômes sont réversibles spontanément ou sous l'effet des bronchodilatateurs [1].

L'asthme de l'enfant est une maladie multifactorielle et hétérogène avec une prédisposition individuelle. Chez le nourrisson, le « wheezing » est l'expression la plus fréquente de la maladie asthmatique mais aussi d'un groupe hétérogène de pathologies ayant une évolution et des pronostics variables [2].

Durant la première année de vie, environ un tiers des nourrissons présentent un épisode de Wheezing et chez la moitié de ces enfants, les symptômes vont récidiver les prochaines années.

Cependant, même si ces épisodes de sifflements ressemblent aux exacerbations de la maladie asthmatique chez les enfants plus âgés, environ 2/3 des enfants siffleurs d'âge préscolaire vont être asymptomatiques vers l'âge de 6 ans [3]. Pour toutes ces raisons, il est important d'identifier chez les enfants symptomatiques, les facteurs prédictifs d'asthme persistant.

De nombreuses études longitudinales menées sur une grande échelle ont étudiées l'histoire naturelle de l'asthme de l'enfant et plusieurs facteurs pronostiques ont été associés à un risque élevé de persistance de l'asthme à l'âge scolaire tel que l'atopie, les bronchiolites sévères, le tabagisme passif et les taux élevés des marqueurs de l'inflammation [4].

L'identification des enfants « à risque » est primordiale pour instaurer des mesures préventives concernant l'environnement et pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie de ces patients.

Le but de notre travail est d'étudier les principaux facteurs prédictifs de persistance de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire.

2- Patients et méthodes

Nous avons considéré comme asthmatique tout enfant ayant présenté trois épisodes ou plus de dyspnée siffilante avant l'âge de deux ans ou bien un épisode de dyspnée siffilante typique à un âge supérieur à 2 ans.

Les enfants ayant présenté des équivalents d'asthme à type de toux chronique ou de trachéite spasmodique en dehors d'un contexte infectieux évident ont été également considérés comme asthmatiques. La mise en évidence d'une obstruction bronchique par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) a été réalisée pour les enfants coopérants. Dans tous les cas, le diagnostic d'asthme n'a été retenu qu'après avoir éliminé toutes les autres causes de sifflement chez l'enfant.

Quarante-six enfants ont été recrutés du service de pédiatrie générale de l'hôpital Mongi Slim La Marsa entre Janvier 2013 et Décembre 2015. Ces enfants ont été vus pour la première fois lors d'une hospitalisation ou d'une consultation et ont été suivis pour une durée minimale de 2 ans. Nous avons précisé pour chaque patient le sexe, l'âge, les antécédents néonataux, la durée de l'allaitement maternel, les antécédents de dyspnée siffilante ou de bronchiolite, l'âge de début des symptômes et les antécédents personnels ou familiaux d'atopie : rhinite allergique, dermatite allergique, conjonctivite allergique, allergie aux protéines de lait de vache. Nous avons également précisé les conditions socio-économiques et d'environnement et la sévérité initiale de l'asthme. L'appréciation de la sévérité de la maladie asthmatique a été effectuée grâce à la classification de la GINA 2015. L'asthme est dit persistant léger si les crises sont peu fréquentes (diurnes > 1/semaine et nocturnes > 2/mois) et associées à un état inter critique parfait. Il est dit persistant modéré lorsque les crises sont plus fréquentes (diurnes > 1/jour et nocturnes > 1/semaine) avec en inter critique des épisodes peu fréquents de toux nocturne ou à l'effort. L'asthme est dit persistant sévère lorsque les symptômes sont quasi quotidiens avec des exacerbations fréquentes.

Les tests cutanés ont été réalisés à partir de l'âge de 3 ans en respectant les précautions d'usage. La technique utilisée était celle du prick-test et les extraits étaient ceux du laboratoire Stallergènes. Chaque série de test contenait 8 pneumallergènes : les acariens dermatophagoides pteronyssinus (DP), dermatophagoides farinae (DF), les phanères de chat et de chien et les pollens des graminés, cupressacés, olivier et pariétaire. Le témoin positif était l'histamine à 1 mg/ml et la solution témoin négative était une solution glycinée à 50%. Le test était considéré comme positif lorsque le diamètre de la papule dépassait d'au moins 3 mm le diamètre du témoin négatif ou bien dépassait la moitié du diamètre de la papule du témoin positif. Les explorations respiratoires fonctionnelles ont été réalisées chez les enfants coopérants, âgés de plus de 6 ans au service de pneumo-allergologie de l'hôpital Mongi Slim La Marsa. L'appareil utilisé était celui de COSMED Milano.

Pour l'analyse des données, les enfants ont été subdivisés en deux sous-groupes :

– Un premier sous-groupe correspondant aux enfants qui étaient asymptomatiques au cours de la

dernière année de suivi ; il s'agissait des siffleurs transitoires.

- Un deuxième sous-groupe correspondant aux enfants qui ont continué à présenter des manifestations sifflantes au cours de la dernière année de suivi ; il s'agissait des siffleurs persistants.

Analyse statistique

Dans cette étude, l'objectif était d'identifier chez les enfants asthmatiques d'âge préscolaire les facteurs de persistance des symptômes après un recul moyen de 36 mois. Dans une première étape d'analyse univariée, nous avons comparé les deux sous-groupes ; l'analyse comparative des variables qualitatives a été réalisée par le test chi 2 ou par le test de Fisher et l'analyse des variables quantitatives a été réalisée par le test t de student. Le seuil de significativité statistique p a été fixé à 0,05. Parmi les facteurs significativement associés à la persistance de l'asthme, nous avons calculé la force de liaison par le calcul de l'Odds Ratio (OR). Dans une seconde étape d'analyse multivariée, nous avons utilisé le modèle de régression logistique pour déterminer parmi les facteurs identifiés ceux qui intervenaient de façon indépendante.

3- Résultats :

Quarante-six enfants d'âge préscolaire ont été initialement inclus dans notre travail. Six patients ont été par la suite exclus car ils avaient une durée de suivi inférieure à 2 ans. Nous avons au final retenu 40 patients qui étaient régulièrement suivis jusqu'à Janvier 2018 avec un recul moyen de 36 mois (24 à 60 mois). Parmi ces 40 enfants, 20 ont cessé de siffler (groupe des siffleurs transitoires) et 20 sont toujours symptomatiques (groupe des siffleurs persistants). Nous avons étudié au sein de ces deux groupes les éventuels facteurs de persistance de l'asthme.

Le sexe

Notre cohorte a comporté 24 garçons et 16 filles. Le sex ratio était de 1,5. Dans le groupe des siffleurs persistants, il n'y avait pas de différence entre les sexes, alors que dans le groupe des siffleurs transitoires, une prédominance masculine (14/20) a été notée. Cependant, cette prédominance masculine n'était pas considérée comme facteur prédictif de persistance de l'asthme préscolaire (p=0,32).

L'âge moyen de diagnostic

Il était de 28 mois avec des extrêmes allant de 8 à 58 mois. L'âge moyen de diagnostic dans le groupe des siffleurs transitoires était de 31 mois (extrêmes : 8 à 58 mois, écart type=14,8) alors que l'âge moyen de diagnostic dans le groupe des siffleurs transitoires était de 25 mois (extrêmes : 8 à 56 mois, écart type= 14,59). Les siffleurs persistants ont commencé leur maladie plus précocement que les siffleurs transitoires mais la différence n'était pas statistiquement significative (p=0,216).

L'allaitement maternel

Le nombre d'enfants allaités au sein était plus important dans le groupe des siffleurs transitoires (n=13) en comparaison avec les siffleurs persistants (n=10). De même, le nombre d'enfants allaités pour une durée supérieure à 6 mois était plus grand dans le groupe des siffleurs transitoires (n=7) que celui des siffleurs persistants (n=5). Cependant cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,5).

L'âge de la première dyspnée sifflante

Le groupe des siffleurs persistants a présenté des épisodes de dyspnée sifflante très tôt, à un âge inférieur à 6 mois en comparaison avec le groupe des siffleurs transitoires (p=0,013, OR=7,36). Ils ont également des antécédents plus fréquents de bronchiolites par rapport aux siffleurs transitoires mais sans qu'il n'y ait de différence significative entre les deux groupes (p=0,11).

La sévérité initiale de l'asthme

L'asthme était classé sévère dans 13 cas (32,5%) répartis en 11 cas dans le groupe des siffleurs persistants et 2 cas dans celui des siffleurs transitoires. L'asthme sévère mal contrôlé était un facteur prédictif majeur de persistance des symptômes chez les enfants d'âge préscolaire (p=0,002).

L'atopie personnelle

Une liaison significative entre l'existence d'une rhinite allergique et la persistance des manifestations sifflantes a été retrouvée dans notre étude. En effet, quatre patients présentaient une rhinite allergique parmi les siffleurs persistants contre aucun patient dans le groupe des siffleurs transitoires (p=0,04). Cependant, aucune relation significative n'a été établie entre la présence d'une dermatite atopique (p=0,62), d'une allergie aux protéines de lait de vache (p=0,29) et la persistance de l'asthme.

L'atopie familiale

Elle a été retrouvée dans 29 cas chez les siffleurs persistants et 32 cas chez les siffleurs transitoires mais la différence n'était pas statistiquement significative (tableau I).

Tableau 1 : Répartition des malades selon les antécédents d'atopie chez les collatéraux

	Asymptomatiques		symptomatiques		p
	N=20		N=20		
	N	%	N	%	
Atopie maternelle	8	20	7	17,5	0,74
Atopie paternelle	6	15	7	17,5	0,821
Atopie chez la fratrie	6	15	2	5	0,111
Atopie dans la famille	12	30	13	32	0,905

L'asthme maternel n'a pas été identifié comme facteur prédictif de persistance des symptômes (p=0,088). Par contre, l'asthme paternel était considéré comme facteur de risque (p=0,002, OR=9,9) (tableau II).

Tableau 2 : Répartition des malades selon les antécédents d'asthme chez les parents

	Asymptomatiques		symptomatiques		P	OR
	N=20		N=20			
	N	%	N	%		
Asthme maternel	1	2,5	2	5	0,088	
Asthme paternel	3	7,5	5	12,5	0,002	9,9

Les facteurs environnementaux

Vingt-trois enfants (57%) ont été exposés au tabagisme passif et 29 enfants (72%) étaient exposés à l'humidité, dont 13 dans le groupe des siffleurs persistants. Cependant, aucun de ces deux facteurs n'a été retenu comme prédictif de persistance de l'asthme dans notre série.

La présence de sensibilisation

Les tests cutanés aux pneumallergènes ont été pratiqués chez 30 patients (75%). Ils étaient positifs dans 12 cas sans valeur prédictive significative ($p=0,36$) (tableau III).

Tableau 3 : Répartition des malades selon les résultats des Prick tests

	Asymptomatiques	Symptomatiques	p
	N=20	N=20	
Prick tests positifs	4	8	0,367
Prick tests négatifs	9	9	

Cependant, la positivité des tests cutanés aux acariens était fortement prédictive de persistance de l'asthme dans notre série ($p=0,04$, $OR=8,5$).

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les EFR ont été pratiquées chez trois enfants. Cette exploration a montré un trouble ventilatoire obstructif réversible chez un patient âgé de 6,5 ans du groupe des siffleurs persistants et était normale chez deux patients âgés respectivement de 7 ans et 5,5 ans parmi les siffleurs transitoires.

Analyse statistique

L'étude univariée a permis d'identifier 5 facteurs prédictifs de persistance de l'asthme chez les siffleurs préscolaires qui sont représentés dans le tableau IV.

Tableau 4 : facteurs prédictifs de persistance de l'asthme chez les siffleurs préscolaires

Facteur	p	OR
ATCD personnel de RA	0,04	8,5
Asthme paternel	0,002	9,9
Bronchiolite <6mois	0,013	7,36
Asthme sévère	0,007	11
Pricks tests positifs acariens	0,04	8,5

Dans une deuxième étape, l'analyse multivariée a permis de dégager deux facteurs prédictifs indépendants qui sont l'asthme paternel ($OR_{aj}= 5,38$ [IC à 95%= 1,34 à 166,66]) et la sévérité initiale de l'asthme ($OR_{aj}= 40$ [IC à 95%=2,27 à 183,43]).

4- Discussion :

Bien qu'il s'agisse d'une maladie assez répandue et que plusieurs phénotypes d'enfants siffleurs aient été individualisés, il reste encore difficile de prédire si un asthme persistera à l'âge préscolaire. Plusieurs études ont individualisées ces deux phénotypes ; siffleurs persistants et siffleurs transitoires et le pourcentage des siffleurs persistants à l'âge préscolaire était variable. Toutefois la comparaison entre les différentes études est difficile en raison des différences entre les critères d'inclusion et entre la durée du suivi.

Parmi les 862 patients suivi par Martinez en 1995 de la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans dans la cohorte de Tucson en Arizona [5], 33,5% ont présenté un sifflement précoce et 13,7% ont continué à siffler jusqu'à l'âge préscolaire.

Caudri et al [6] se sont basés sur les données d'une large cohorte : « Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) » incluant 3963 enfants suivis depuis la naissance jusqu'à l'âge de 7-8 ans. L'évaluation des enfants qui ont présenté des symptômes évocateurs d'asthme entre 0 et 4 ans a montré que 11% d'eux étaient toujours symptomatiques à 7 ans. Les principaux facteurs prédictifs d'asthme retrouvés dans cette cohorte étaient : le sexe masculin, la post-maturité, les infections virales, le wheezing fréquent ou non viro-induit, le niveau d'éducation des parents et l'eczéma.

Une étude allemande menée par Van Der Mark et incluant 438 enfants siffleurs a trouvé que 42,7% de ces enfants étaient symptomatiques à l'âge de 6 ans [7]. Il a ainsi développé un score prédictif de persistance de l'asthme (CAPS) en basant sur les résultats de l'analyse statistique multivariée. Les facteurs prédictifs retrouvés étaient : l'âge, les antécédents familiaux d'asthme et d'allergie, les épisodes de sifflements nocturnes, le wheezing non viro-induit et le taux élevé des IgE spécifiques.

En Tunisie, il n'y a pas d'études multicentriques. Les études qui se sont intéressées aux nourrissons siffleurs concernent des séries hospitalières et ont étudié le profil évolutif à court et à moyen terme des bronchiolites aiguës.

Dans la cohorte de Hassine [8] incluant 41 nourrissons asthmatiques qui ont été revus 4 à 13 ans après la première hospitalisation, 49% sont devenus asymptomatiques à un âge moyen de $6,3 \pm 2,3$ ans. Pour Mghaieth [9], le pourcentage des siffleurs persistants après l'âge de 6 ans parmi les 72 nourrissons suivis pour bronchiolite aiguë était de 40%. Boussetta et al [10] ont analysé le devenir respiratoire de 84 nourrissons siffleurs après une durée moyenne de 3,2 ans et ont trouvé que 57,2% ont cessé de siffler. Ceci rejoint approximativement nos résultats.

Le suivi prospectif de ces 40 enfants nous a ainsi per-

mis d'identifier certains facteurs prédictifs de persistance de l'asthme.

Le sexe masculin a été reconnu par plusieurs auteurs comme étant un facteur prédisposant à l'asthme avant l'âge de 14 ans [5, 6, 11,12]. Cependant, les données ne sont pas claires quant à son influence sur le devenir respiratoire. Dans une revue de la littérature réalisée par Bao et al, ayant inclus 17 études rétrospectives et prospectives et analysant les différents facteurs de risque de l'asthme préscolaire, le sexe masculin a été retenu parmi les facteurs prédictifs (OR= 1,7 ; $p < 0,001$) [11]. Par contre, dans la série de Boussetta et al, une prédominance féminine a été retrouvée [10]. Nos résultats rejoignent ceux de Hassine, Mgaïeth [8,9] qui ont objectivé une prédominance masculine dans leurs séries sans qu'il y ait une signification statistique.

Les antécédents néonataux tels que les faible poids de naissance $< 1500g$, la prématurité et la détresse respiratoire néonatale ont été considérés comme étant des facteurs prédictifs de survenue de l'asthme entre 0 et 4 ans dans la série de Schaubel et al [12]. Toutefois, dans notre travail ces antécédents néonataux n'ont pas été retenus comme facteurs prédictifs.

Le rôle de l'allaitement maternel a été également étudié. Son effet protecteur reste controversé. Dans une étude réalisée par Just et al [13], 219 nourrissons siffleurs ont été suivis jusqu'à l'âge de 6 ans et il a été constaté qu'une durée de l'allaitement maternel < 3 mois figurait parmi les éléments prédictifs de persistance de l'asthme à l'âge préscolaire. Par contre, dans notre série ainsi que celles de Hassine et Mgaïeth [8,9], le rôle protecteur de l'allaitement n'a pas été prouvé et ceci quelque soit sa durée.

L'âge précoce de survenue de la première bronchiolite a été retenu comme facteur prédictif de persistance des symptômes respiratoires à l'âge préscolaire. Le virus respiratoire syncytial (VRS) a été largement incriminé dans le déclenchement des symptômes ainsi que dans leur sévérité. En effet, Sigurs et al ont comparé 47 nourrissons ayant présenté des bronchiolites à VRS à 93 nourrissons témoins [14]. La prévalence de l'asthme à l'âge de 7 ans était de 30% dans le groupe VRS positif et de 3% dans le groupe témoin.

La sévérité initiale de la maladie asthmatique est également prédictive de persistance à l'âge préscolaire. Les auteurs insistent sur la fréquence des épisodes de wheezing, le nombre d'hospitalisations pour crises sévères et sur le caractère non viro-induit des exacerbations [6,7,9,10,11,15,16]. Dans notre étude comme dans la littérature, ce facteur a été retenu comme élément clé de persistance de l'asthme.

Le rôle de l'atopie familiale surtout l'asthme parental dans le devenir de l'asthme chez l'enfant a bien été établi. Ceci a été rattaché à une composante génétique dans la pathogénèse de cette maladie [7,9, 10, 11,15, 17,18]. Dans notre travail, seul l'asthme paternel a été retenu comme facteur prédictif. Ce résultat concorde avec celui de Just et al [13].

L'atopie personnelle est reconnue par plusieurs études comme un facteur prédictif déterminant. Martinez et al ont identifié la dermatite atopique (OR=2,4 ; IC 95% :1,7-4,6) et la rhinite allergique (OR=2 ; IC 95% :1,2-3,2) comme facteurs prédictifs indépendants de persistance de l'asthme [5]. Dans la méta-analyse de Bao et al, la dermatite atopique a été identifiée parmi les facteurs prédictifs avec OR=2,02 ; $p < 0,001$ [11]. Dans notre série, tout comme dans la cohorte de Boussetta et al [10], l'antécédent de dermatite atopique était plus fréquent dans le groupe des siffleurs persistants mais le faible effectif n'a pas permis de trouver une différence statistiquement significative. Par contre, la rhinite allergique a été corrélée à un risque statistiquement élevé d'asthme persistant ($p=0,04$) dans notre série.

La positivité des tests cutanés aux pneumo-allergènes a été retenue comme facteur prédictif de persistance et de sévérité de l'asthme chez l'enfant d'âge préscolaire dans plusieurs études [10,17, 13, 15, 18]. Just a montré que l'asthme sévère est souvent allergique chez l'enfant et que sa prise en charge passe obligatoirement par le contrôle de l'allergie [13]. Murray et al, dans une étude incluant 84 enfants asthmatiques âgés entre 3 et 17 ans, ont montré que l'exposition aux allergènes augmente le risque d'asthme sévère et d'hospitalisation [18]. Notre travail a mis en évidence la présence d'une liaison fortement significative entre l'existence d'une sensibilisation aux acariens et la persistance de l'asthme à l'âge préscolaire.

Parmi les facteurs environnementaux, le tabac est considéré comme un facteur de risque majeur dans le devenir du nourrisson siffleur.

Martinez a trouvé que le tabagisme maternel était un facteur de risque chez les siffleurs transitoires mais pas chez les siffleurs persistants [5]. Par contre, le tabagisme parental a été associé à un risque statistiquement significatif de persistance de l'asthme dans les méta-analyses de Van der Mark et de Bao [7,11], dans la cohorte de Just et al (OR=0.32; IC 95%: 0.16–0.63; $p=0.001$) [13] et dans la cohorte de Boussetta ($p=0,005$) [10]. Dans notre série, bien que le pourcentage d'enfants exposés au tabac soit important (57%), nous n'avons pas pu démontrer de relation statistiquement significative.

5- Conclusion :

Bien que plusieurs phénotypes d'enfants siffleurs aient été individualisés, il reste difficile de prédire si un asthme persistera à l'âge scolaire et certains facteurs pronostiques semblent être péjoratifs. Nous avons identifié par l'étude univariée que le début précoce du premier épisode de dyspnée siffiante, une maladie asthmatique sévère, la présence d'une rhinite allergique et d'un asthme paternel ainsi que des tests cutanés positifs aux acariens étaient plus en rapport avec un asthme persistant à l'âge préscolaire. L'analyse multivariée a, quant à elle, permis de dégager deux facteurs prédictifs indépendants qui étaient l'asthme paternel et la sévérité initiale de la mala-

die asthmatique. D'autres études tunisiennes multicentriques de cohortes de nourrissons siffleurs avec un suivi prolongé à l'âge scolaire pourront permettre d'identifier d'autres facteurs de risque et d'établir un score prédictif d'asthme scolaire avec une bonne sensibilité et spécificité.

Conflit d'intérêt : aucun

REFERENCES :

- [1] Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):287-96.
- [2] Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:155-612.
- [3] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovi A et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096-110.
- [4] Van Bever HP. Asthme de l'enfant: évaluation critique des facteurs de pronostic ; *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2000;40:683-8.
- [5] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995;33:133-8.
- [6] Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):903-10.
- [7] Van der Mark LB, Van Wonderen KE, Mohrs J, Van Aalderen WM, TerRiet G, Bindels PJ. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. *Prim Care Respir J.* 2014;23(1):52-9.
- [8] Hassine F. Aspects évolutifs des bronchiolites aiguës et asthme du nourrisson. [Thèse]. Médecine: Sousse;1990.125p.
- [9] Mghaieth Z. Devenir à moyen terme de la bronchiolite aiguë du nourrisson [Thèse]. Médecine:Tunis;2000.121p.
- [10] Boussetta K, Bouziri A, Harzallah H, Zouari B, Sammoud A, Bousnina S. Asthme du nourrisson. Devenir à moyen terme et facteurs prédictifs de la persistance des symptômes à l'âge préscolaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2001;41:565-70.
- [11] Bao Y, Chen Z, Liu X, Zhao D, Hong J. Risk factors in preschool children for predicting asthma during the preschool age and the early school age: a systematic review and meta-analysis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(12):85.
- [12] Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. 1996;33(4):255-64.
- [13] Just J. L'asthme sévère est souvent allergique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol.* 2012;52(1):32-5.
- [14] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1501-7.
- [15] Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest.* 2005;127(2):502-8.
- [16] Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy.* 2017;10:83-98.
- [17] Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4):1403-6.
- [18] Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morriss J, Woodcock A, Johnston SL et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 2006;61(5):376-82.



Hypersensibilité à la vitamine D découverte à l'occasion d'une infection urinaire

Vitamin D hypersensitivity discovered in a case of urinary tract infection

**Chaabane.A, Chouchane.C, Besbes.H, Ben Ticha.M, Ghedira.L,
Ben Meriem.C, Chouchane.S**

Service de Pédiatrie, CHU Fattouma Bourguiba de Monastir

RÉSUMÉ

L'hypercalcémie infantile idiopathique ou l'hypersensibilité à la vitamine D constituent une cause rare mais grave de l'hypercalcémie chez le nouveau-né et le petit nourrisson.

Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 4 mois, sous allaitement mixte, ayant reçu la vitamine D3 (200 000 UI) per os à l'âge de 15 jours. Elle était admise pour une infection urinaire fébrile. L'échographie rénale a montré une néphrocalcinose bilatérale grade III. Le bilan phosphocalcique a révélé une hypercalcémie et une hypercalciurie, la 1,25-dihydroxyvitamine D était très élevée, le dosage de la PTH et de la 25-hydroxyvitamine D était normal. Le diagnostic d'hypersensibilité à la vitamine D a été retenu. La patiente a été traitée par biphosphonate avec une bonne évolution.

Une sensibilité génétique et des différences métaboliques semblent moduler les seuils de toxicité de la vitamine D. Ceci pourrait expliquer la survenue sélective d'effets toxiques chez certains individus par rapport à d'autres. Cependant une évaluation des doses recommandées de la vitamine D dans notre pays doit être réalisée afin de diminuer le risque d'hypercalcémie chez ces patients.

ABSTRACT

Vitamin D hypersensitivity with severe hypercalcemia is uncommon in the neonatal and infancy period.

We report a case of 4-month-old infant under mixed feeding, who received 200 000 UI of vitamin D3 on the 15 day of life. She was admitted for a febrile urinary tract infection. Kidney ultrasound showed bilateral grade III nephrocalcinosis.

Laboratory investigations showed hypercalcemia and hypercalciuria, 1-25 hydroxyvitamin D was very high, the dosage of PTH and 25-hydroxyvitamin D was normal. The patient was treated with biphosphonate with good results. Genetic sensitivity and metabolic differences appear to influence the level of active vitamin D. A review of recommended dose of vitamin D in our country should be discussed to reduce the risk of toxicity.

Mots clés : Néphrocalcinose - 1,25-dihydroxyvitamine D - Hypersensibilité à la vitamine D

Keywords : Nephrocalcinosis - 1,25-dihydroxyvitamin D - Vitamin D hypersensitivity

INTRODUCTION :

L'intoxication à la vitamine D est une cause rare d'hypercalcémie chez le nouveau-né et le nourrisson. La gravité des signes cliniques est fonction de la sévérité du niveau sérique du calcium, de l'ancienneté de son installation et du terrain sous-jacent [1]. Les principales manifestations de l'hypercalcémie sont gastro-intestinales et rénales. Elles s'expriment par des vomissements, une infection urinaire favorisée par l'hypercalciurie et une polyurie osmotique qui aboutit à des tableaux de dénutrition et de déshydratation sévère imposant un traitement urgent [2]. Cependant, puisque la vitamine D est stockée dans les tissus adipeux, les effets de la toxicité peuvent persister pendant des mois malgré le retrait de la source exogène de vitamine D [1].

OBSERVATION :

Patiente âgée de 4 mois, née à terme par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra utérine. Elle est eutrophique, a un bon développement psychomoteur, allaitée au sein jusqu'à l'âge de 2 mois, puis introduction d'un lait maternisé. Elle a reçu à l'âge de 15 jours la vitamine D3 200 000 UI par voie orale. La patiente était admise à l'âge de 4 mois pour infection urinaire fébrile. L'échographie rénale a montré une néphrocalcinose bilatérale grade III (fig.1).



Figure 1 : échographie rénale montrant une néphrocalcinose grade III

Le bilan phosphocalcique a révélé une hypercalcémie à 2,7mmol/L, une hypercalciurie (rapport calciurie sur créatinine urinaire: 1,7 mmol/mmol). Le dosage de la PTH et de la 25-hydroxyvitamine D était normal. La 1,25-dihydroxyvitamine D était très élevée à 1404 pmol/L (VN : 48-192). La patiente a été traitée par une hyperhydratation et un diurétique de l'anse sans amélioration. Le diagnostic d'hypersensibilité à la vitamine D a été retenu. La normalisation de la calcémie et de la calciurie a été obtenue après administration du biphosphonate.

DISCUSSION :

La vitamine D est une hormone liposoluble dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet, et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en position 1, après plusieurs étapes successives. Elle existe sous 2 formes principales : la forme de stockage 25-hydroxyvitamine D3 ou calcidiol et la forme active 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol [3].

Les apports recommandés en vitamine D chez l'enfant sont actuellement un sujet de grand débat et visent essentiellement l'action antirachitique [4]. La prise quotidienne semble plus physiologique si les parents sont coopérants. Dans les autres cas, des prises espacées de vitamine D3 du fait de sa demi-vie plus longue paraissent être une bonne alternative. Le consensus européen a fixé entre 50 et 125 nmol/L le taux de 25-hydroxyvitamine D sérique adéquat chez l'enfant et les seuils de 30 et 50 nmol/L pour traduire respectivement une carence ou un déficit [5].

Selon les dernières recommandations de l'Institute of Medicine of the National Academies, les besoins journaliers en vitamine D sont de 400 UI/j chez les enfants sains, y compris les adolescents [6]. En parallèle, la limite supérieure d'apports quotidiens en vitamine D a été fixée par les instances américaines (Food and Nutrition Board) à 2000 UI. La supplémentation en bolus chez les nourrissons a été peu évaluée. Une étude menée en 1985 avait objectivé qu'une dose unique de 600 000 UI conduisait à des effets toxiques alors qu'une dose de 100 000 UI tous les trois mois paraissait satisfaisante sans effets indésirables [7].

Sur le plan pratique, les programmes de suppléments en vitamine D et les préparations utilisées sont différents d'un pays à l'autre. Les doses utilisées paraissent supérieures aux besoins recommandés, ce qui assure un effet antirachitique mais sans qu'il y ait eu d'évaluation systématique des effets toxiques. Cependant, les cas pédiatriques d'intoxication publiés dans la littérature intéressent essentiellement des nourrissons victimes d'administration de fortes doses de la vitamine D, soit par erreur de prescription, soit par automédication par des mères espérant ainsi améliorer la croissance ou le développement psychomoteur de leurs enfants [8]. Le programme Tunisien de lutte contre le rachitisme préconise l'administration de vitamine D2 (Stérogyl®) par voie orale 1200 UI/j de la naissance à l'âge de 18 mois ou bien 200 000 UI de vitamine D3 (auxergyl®) tous les 6 mois [9]. Ceci correspond à des doses journalières qui dépassent les doses recommandées dans plusieurs pays. En réalité, les cas d'intoxication restent rares ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs personnels qui s'ajoutent à la dose administrée, entraînant une différence des seuils de toxicité selon les capacités métaboliques de chaque individu. Notre patiente a reçu la première ampoule de vitamine D3 à l'âge

de 15 jours. L'augmentation de la 1,25-dihydroxyvitamine D et les taux normaux de la PTH et de la 25-hydroxyvitamine D nous a permis d'infirmer le diagnostic d'intoxication à la vitamine D et de retenir le diagnostic d'hypersensibilité à la vitamine D. Nous devons réévaluer les doses de vitamine D administrées en prophylaxie dans un pays ensoleillé comme le nôtre et préconiser la vitamine D2 par prise quotidienne parce que sa demi-vie est plus courte que celle de la vitamine D3 administrée en bolus permettant une normalisation plus rapide de la calcémie en cas d'intoxication ou d'hypersensibilité.

L'hypercalcémie infantile idiopathique est un syndrome rare, reconnu initialement comme étant une hypersensibilité intrinsèque à la vitamine D. Son incidence a été particulièrement marquée au Royaume-Uni dans les années 1950 lorsque des doses élevées de vitamine D contenue dans les préparations pour nourrissons et le lait enrichi étaient administrées à cette époque (jusqu'à 4000 UI par jour) [2]. Cette pathologie est associée à des mutations du gène CYP24A1, codant pour l'enzyme 24 hydroxylase qui intervient dans le métabolisme de la vitamine D par la dégradation de la 1,25-dihydroxyvitamine D. L'hypersensibilité à la vitamine D peut être fortement suspectée en cas d'hypercalcémie, hypercalciurie et une néphrocalcinose, associées à une PTH basse, une concentration de 25-hydroxyvitamine D normale et de 1,25-dihydroxyvitamine D normale ou augmentée. Dans cette situation, l'administration de la vitamine D peut entraîner une hypercalcémie parfois majeure et est donc formellement déconseillée. L'hypercalcémie se corrige généralement dans les premières semaines voire mois de vie, mais il peut persister une hypercalciurie avec un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique à long terme. Ainsi nous devons conseiller les parents d'un patient ayant une hypersensibilité à la vitamine D de ne pas entamer la prophylaxie anti-rachitique aux prochains enfants avant le dosage de la 1,25-dihydroxyvitamine D.

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur l'arrêt des apports en vitamine D, la réduction transitoire des apports en calcium, l'hyperhydratation voire l'administration de biphosphonates (pamidronate 1 mg/kg/j en IVL pendant 1 à 3 jours). Le furosémide est à éviter car il majore l'hypercalciurie. L'hydrochlorothiazide peut être indiquée, avec une surveillance de l'ionogramme sanguin. Une épuration extrarénale peut être nécessaire en cas d'hypercalcémie menaçante, mais cette situation est devenue rare depuis l'utilisation des biphosphonates. En effet, pour notre patiente une seule dose d'acide zoledronique était suffisante pour la normalisation de la calcémie et de la calciurie. En cas d'hypercalciurie importante et persistante en dépit du traitement, une alcalinisation des urines par administration de citrate de potassium peut être indiquée pour limiter le risque de lithiase [10].

CONCLUSION :

L'intoxication à la vitamine D peut engager le pronostic vital à court terme et le pronostic fonctionnel rénal à long terme. Une sensibilité génétique et des différences métaboliques semblent moduler les seuils de toxicité de la vitamine D. Ceci pourrait expliquer la survenue sélective d'effets toxiques chez certains individus par rapport à d'autres. Cependant, le respect des doses recommandées diminue le risque de toxicité liée à une hypersensibilité. Ainsi, la prophylaxie du rachitisme dans notre pays devrait être réévaluée en privilégiant la prise quotidienne.

RÉFÉRENCES :

- [1] Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. Turk J Pediatr 2012;54:93-8
- [2] F. Hmamia, A. Oulmaatia, A. Amartib, M. Kottlerd, A. Bouharroua. Overdose or hypersensitivity to vitamin D? Archives de Pédiatrie 2014, 21(10), 1115-9
- [3] Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 106-114.
- [4] Vidailhet M, Mallet E. La vitamine D en pédiatrie. Presse Med 2013;42:1383-90.
- [5] Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Arch Pediatr 2012;19:316-28
- [6] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report of dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know? J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:53-8.
- [7] Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, et al. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. Am J Clin Nutr 1994;60: 393-6.
- [8] Vidailhet M. Intoxications et hypersensibilité à la vitamine D. J Pediatr Puericult 1992;5:199-203.
- [9] Mazigh Mrad S., Gazdalli N., Gharsallah L., Bouyahia O. et al. Enquête cap (connaissances, attitudes, pratiques) auprès de 116 mères concernant la supplémentation en vitamine D. La Tunisie Médicale - 2009;87: 273 - 8
- [10] Malandain D., Roussey G., Leloupp A., Graveline N. et al. À propos d'une hypercalcémie intérieurement du dosage de la 1,25-dihydroxyvitamine D. Ann Biol Clin 2015;73:573-80

Le syndrome du chromosome 20 en anneau : étude électro clinique à propos d'un cas

Ring chromosome 20 syndrome: Electroclinical description about one case

Sfaihi. L ^(1,2), Maaloul. I ^(1,2), Belguith.N ^(2,3), Kamoun. I ^(2,4), kmiha. S ^(1,2),
Aloulou. H ^(1,2), Kamoun. T ^(1,2)

⁽¹⁾ Department of paediatrics, C.H.U. Hedi Chaker, Sfax, TUNISIA

⁽²⁾ Faculty of Medicine of Sfax TUNISIA

⁽³⁾ Department of Medical Genetics, C.H.U. Hedi Chaker, Sfax, Tunisia

⁽⁴⁾ Functional exploration department, Habib Bourguiba Hospital-Sfax-Tunisia

RÉSUMÉ

Introduction : Le syndrome du chromosome 20 en anneau est caractérisé par l'association d'une épilepsie, déficience intellectuelle et une dysmorphie faciale. L'EEG semble un examen clé surtout en présence d'un tableau atypique.

Observation : nous rapportons le cas d'une fille âgée de 2 ans qui nous a été adressée pour épilepsie. L'examen clinique a objectivé une dysmorphie faciale, une microcéphalie et un retard psychomoteur. Son EEG inter critique a montré des ondes lentes de grande amplitude dans les régions frontales suggestives du diagnostic de chromosome 20 en anneau qui a été confirmé par le caryotype. Elle a été mise sous antiépileptique mais la patiente continue à faire ses crises.

Conclusion : L'EEG est un examen clé dans le syndrome du chromosome 20 en anneau.

ABSTRACT

Introduction : Ring chromosome 20 syndrome is a rare chromosomal disorder characterized by refractory electroclinical epilepsy syndrome, mild to moderate mental retardation, behavioural disturbances.

Case report : a 2-year-old girl was referred to our department for epilepsy. Her clinical examination showed microcephaly, psychomotor development delay and facial dysmorphia. The inter-ictal EEG showed a bifrontal theta-delta activity suggesting a ring chromosome 20 syndrome. The patient was treated by acid valproic without success than levetiracetam and clonazepam which reduced the frequency of the seizures.

Conclusion : The ring chromosome 20 syndrome is characterized by mental disability, behavioral disturbances and epilepsy. Ictal EEG may be helpful for the diagnosis.

Mots clés : enfant ; Chromosome 20 en anneau ; Épilepsie

Keywords : child; ring 20 syndrome; epilepsy

Auteur correspondant :

Dr. SFAIHI Lamia / Associate professor of pediatrics

Department of pediatrics at Hedi Chaker Hospital Sfax 3029 TUNISIA

Tél : 00 216 98 419 955 - Fax : 00 216 74 400 042

E-mail : sfaihilamia@yahoo.fr

INTRODUCTION :

Ring chromosome (r(20)) is a rare chromosomal disorder that occurs in about 1/30,000 to 1/60,000 living births(1). This syndrome is reported to be one of the most frequent subtypes of the ring chromosome syndromes(1).

R (20) is characterized by refractory epilepsy, with seizures in wakefulness and sleep, behavioral problems and mild to severe cognitive impairment. Facial dysmorphism or other congenital malformations are rarely reported making it difficult to diagnose the syndrome based on clinical findings alone.

The aim of the current study was to analyze the electroclinical data of a r(20) syndrome patient and compare these with the available literature. We focused on the presenting epileptic phenotype, the age at onset of the epilepsy, the evolution of behavior and mental problems and the refractory nature of the epilepsy.

CASE REPORT :

The patient is a 2-year old girl, the third child of non-consanguineous parents, without familiar antecedents for epilepsy and/or mental retardation. She was born at 32 SA. Birth weight was 1080gr, size 40cm and head circumference (HC) 26 cm. She was referred to our department at the age of 2 years for seizures. Phenotypic examination revealed growth retardation, microcephaly (HC : 40,5 cm), facial dysmorphism, strabismus, eyelid anti-mongoloïd slots, and wide nasal bridge with bulbous tip, clears philtrum and micrognathia (Figure 1).

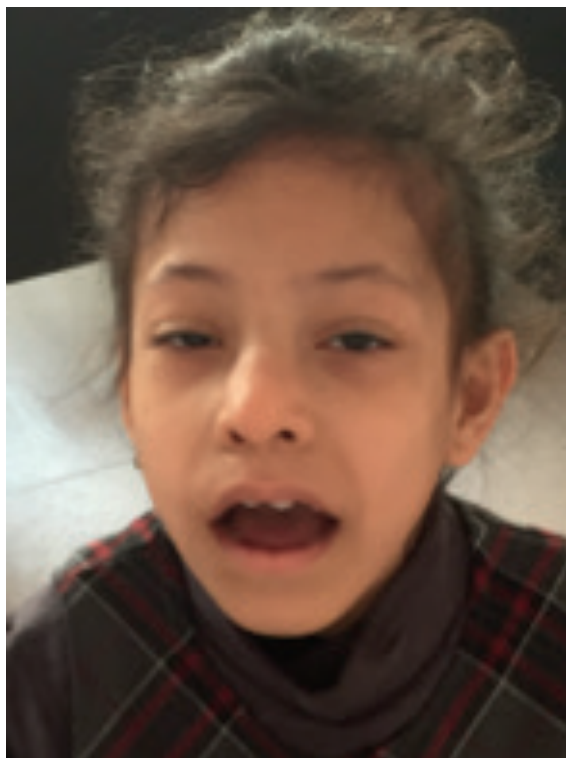


Figure 1 : Our patient at the age of 4 years

She had also single palmar crease and equine feet. Her psychomotor development was delayed: sitting at 18 months, unearned standing with a monosyllabic language.

First seizures began at the age of 2 years with prolonged absences, but within a month, she developed also generalized tonic-clonic seizures.

The ictal EEG during an absence showed a diffuse low voltage with long beats of rhythmic synchronous high-voltage with spike component predominantly in the frontal area. The inter-ictal EEG showed a bifrontal theta-delta activity suggesting a ring chromosome 20 syndrome (Figure 2)

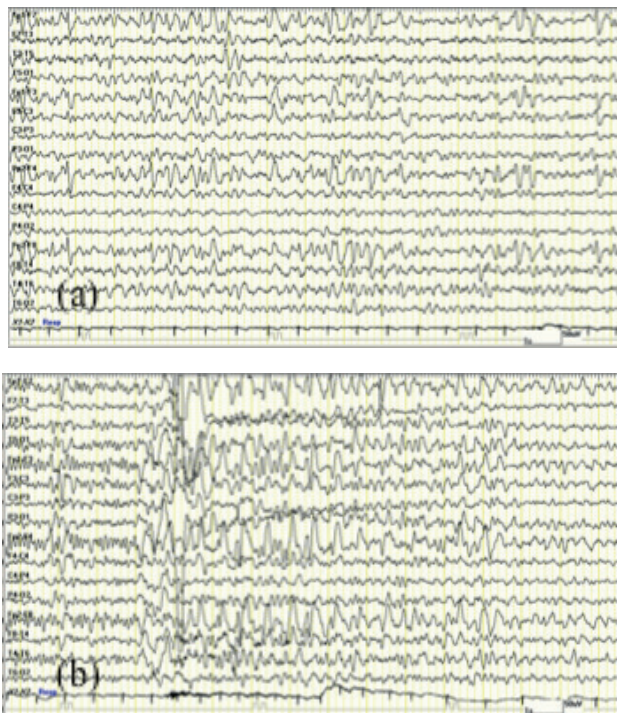


Figure 2 : (a): The inter-ictal EEG showing a bifrontal theta-delta activity. (b): The ictal EEG during an absence showing diffuse low voltage with long beats of rhythmic synchronous high-voltage with spike component predominantly in the frontal area.

which was confirmed by the karyotype (Figure 3).

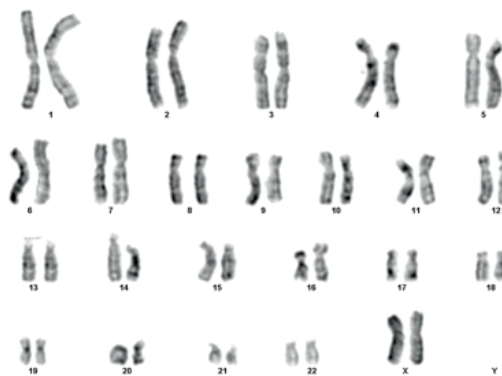


Figure 3 : karyotype of the patient illustrating the r(20)

Cranial MRI showed a diffuse cortical and subcortical atrophy.

The patient was initially treated with valproic acid which reduced temporarily the frequency of the seizures but within 6 months we had to associate Levetiracetam and clonazepam which reduced the frequency of the seizures.

Actually, she is 8 years old. She has a microcephaly (head circumference: 42 cm) and a severe intellectual deficiency. She is mute and apathetic. She continues to have seizures such as absence and generalized tonic-clonic at a frequency of one per month.

DISCUSSION :

Ring chromosome 20 or r(20) syndrome is a rare chromosomal disorder that was initially described in 1972 by Atkins et al. [1] and approximately more than 100 affected individuals have been reported in the literature to date [2].

Seizures typically start between three and five years of age with progressive severity and concomitant cognitive decline and usually remain refractory to anti-epileptic medication [2].

Typically, the patient with r(20) suffers from complex partial seizures which progress to generalized tonic or tonic-clonic seizures and nocturnal frontal lobe seizure [1-2]. To these brief motor seizures, patients with r(20) chromosome may present non convulsive status epilepticus (SE), which consists of a prolonged, confusional state like the seizure described initially in our patient. This type of seizure is often associated with EEG changes in the form of long-lasting, high voltage slow waves with occasional spikes, usually frontal [3]. Other types of seizures include terror, associated with loss of consciousness, automatisms or tonic activity.

The pathophysiology of seizures remains unclear. Rearrangements of two epilepsy genes, *CHRNA4* and *KCNQ2*, have been raised as the cause. In fact, for the formation of the ring chromosome, the two telomeric regions of the chromosome must fuse and this could lead to loss of genetic material [3].

Dysmorphic features like described in our patient, such as microcephaly, slanting eyes and high palate, are found in only a minority of patients, which might explain the frequent delay in the diagnosis of this rare chromosomal disorder.

Additionally, progressive cognitive delay and behavioral problems are described [3-4].

Our patient suffered from mutism and apathy which was previously reported and that can be explained by the dysfunction of striatal dopamine in patients with r(20) [4].

Management of children with r(20) is symptomatic. A combination of valproate and lamotrigine is reportedly useful for treating non convulsive SE and improving the cognition [3,5].

CONCLUSION :

The ring chromosome 20 syndrome is characterized by childhood-onset refractory epilepsy, mental disability, and behavioral disturbances which can originate before seizure onset. Inter ictal EEG may be helpful for the diagnosis from ages of 4 to 5 years when it shows 1- to 2-Hz delta slow waves and spike-and-waves predominating in the frontal areas.

RÉFÉRENCES :

- [1] Atkins L, Miller WL, Salam M. A ring 20 chromosome. *J Med Genet* 1972;9:377-380.
- [2] Conlin LK, Kramer W, Hutchinson AL, Li X, Riethman H, Hakonarson H, et al. Molecular analysis of ring chromosome 20 syndrome reveals two distinct groups of patients. *J Med Genet*. 2011 Jan;48(1):1-9.
- [3] Zou YS, Van Dyke DL, Thorland EC et al. Mosaic ring 20 with no detectable deletion by FISH analysis: Characteristic seizure disorder and literature review; *Am J Med Genet A* 2006; 140:1696-1706
- [4] Biraben A, Semah F, Ribeiro MJ, Douaud G, Remy P, Depaulis A. PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. *Neurology* 2004;63:73-7.
- [5] Vignoli A, Canevini MP, Darra F, La Selva L, Fiorini E, Piazzini A, et al. Ring chromosome 20 syndrome: A link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children; *Epilepsia* 2009; 50:2420-2427

Syndrome de Joubert : A propos de deux observations néonatales de présentations différentes.

Bellelah. M ^(1,3), Methlouthi. J ^(1,3), Ayech. H ^(1,3), Guith.A ⁽¹⁾, Mghirbi. O ^(1,3), Zaghouani. H ^(2,3), Kacem. I ⁽¹⁾, Nouri.S ^(1,3), Mahdhaoui.N ^(1,3)

⁽¹⁾ Service de réanimation néonatale, CHU Farhat Hached, Sousse

⁽²⁾ Service de Radiologie, CHU Farhat Hached, Sousse

⁽³⁾ Faculté de Médecine – Université de Sousse

RÉSUMÉ

Le syndrome de Joubert est une affection génétique très rare, de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée sur le plan clinique par une hypotonie, une ataxie, un retard psychomoteur, une apraxie oculomotrice et des anomalies respiratoires. Sur le plan radiologique, le diagnostic repose sur l'IRM cérébrale qui montre une hypoplasie du vermis cérébelleux associée à des malformations du mésencéphale et du rhombencéphale, touchant le cervelet et le tronc cérébral réalisant l'aspect typique du « signe de molaire ». Ce syndrome fait partie de groupe des ciliopathies et peut toucher aussi le squelette, la rétine, les reins et le foie. Sur le plan génétique, plusieurs mutations ont été identifiées et le diagnostic prénatal est possible si la mutation a été identifiée chez un cas index. Le traitement est symptomatique. Nous rapportons les observations de deux nouveau-nés à terme présentant une détresse respiratoire inexplicée avec des apnées au premier plan associée à une atteinte neurologique d'apparition secondaire. La confrontation des données cliniques avec les images caractéristiques à l'IRM (dent molaire) a permis de poser le diagnostic du syndrome de Joubert.

ABSTRACT

Joubert syndrome (JS) is a rare and autosomal recessive condition characterized by hypotonia, ataxia, psychomotor delay, oculomotor apraxia and neonatal breathing abnormalities. Cerebral magnetic resonance is the first choice diagnostic modality with typical brain images characterized by the molar tooth sign. This disease belongs to ciliopathy with causative mutations of genes. After birth, it may cause a series of neurological symptoms, even with skeletal, retina, kidney, liver and other organ abnormalities. We describe two neonatal cases of JS revealed by apnea and rapid breathing. We also review clinical symptoms, imaging features and genetic findings of JS.

Mots clés : N: syndrome de Joubert, Nouveau-né, Apnée, détresse respiratoire, hypoplasie du vermis, génétique.

Keywords : Joubert syndrome, neonates, Apnea, respiratory distress, agenesis of cerebellar vermis, mutation analysis.

INTRODUCTION :

Le syndrome de Joubert est une affection génétique très rare, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic repose sur les données cliniques (hypotonie, ataxie, retard du développement et apraxie oculomotrice) et la présence à l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM), d'une hypoplasie du vermis cérébelleux associée à des malformations du mésencéphale et rhombencéphale, touchant le cervelet et le tronc cérébral [1,2].

Le diagnostic est fait surtout chez le nourrisson devant la présence d'une hypotonie généralisée associée à des troubles respiratoires et des troubles de l'équilibre. Le diagnostic est plus difficile à la période néonatale.

Le but de ce travail est de rappeler à travers deux observations, les caractéristiques cliniques chez le nouveau-né, les moyens du diagnostic ainsi que les formes évolutives de cette pathologie rare.

Observations :

Observation 1 :

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin, issu de deux parents non consanguins. La grossesse était de déroulement normal, menée à terme avec un accouchement par voie basse sans incidents. L'échographie anténatale n'a pas révélé d'anomalies. Le nouveau-né était eutrophique avec un score d'Apgar à 9 à la première minute et à 10 à la 5ème minute.

Il a été hospitalisé à j15 de vie pour accès de cyanose polynée et refus de téter. L'examen clinique a mis en évidence, en plus de la détresse respiratoire, une dysmorphie faciale avec macrocranie (PC=37), un front proéminent, des sourcils hauts et arrondis, un épicanthus, un ptosis intermittent et un nez retroussé avec des narines antéversées (Figure 1).



Figure 1 : Dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Joubert

Au cours de son hospitalisation il a présenté plusieurs épisodes d'arythmie respiratoire avec alternance de polynée et d'apnées. Par la suite sont survenus

des épisodes d'arythmie cardiaque, une paralysie faciale droite et un nystagmus bilatéral. Une cause centrale, notamment cérébelleuse, a été suspectée. Une IRM cérébrale a mis en évidence une hypoplasie vermienne associée à un aspect épais et allongé des pédoncules cérébelleux (signe de la molaire) compatible avec le diagnostic du syndrome de Joubert.

Un bilan à la recherche d'une atteinte d'autres organes a été réalisé comportant : un examen ophtalmologique normal, une échographie hépatique normale et une échographie rénale qui a mis en évidence un aspect hyperéchogène des pyramides rénales.

Une biologie moléculaire à la recherche d'une des mutations décrites dans la littérature est en cours. Actuellement, il est âgé de 12 mois, il présente un retard du développement psychomoteur associé à une hypotonie persistante avec à l'échographie rénale présence des kystes rénaux bilatéraux.

Observation 2 :

Nouveau-né M.Y de sexe féminin, issue de parents consanguins de deuxième degré, présentant dès la naissance une détresse neurologique et respiratoire. Sa mère est âgée de 41 ans, G5P2A3, aux antécédents d'interruption de grossesse à deux reprises pour malformation cérébrale dont le type n'a pas été précisé. Le nouveau-né avait comme antécédent familial une sœur décédée en période néonatale dans un contexte de détresse respiratoire avec un diagnostic anténatal d'une malformation de Dandy Walker.

Devant les antécédents chargés, un caryotype sanguin a été pratiqué chez les parents montrant un syndrome de Klinefelter en mosaïque faible chez le père et un caryotype sanguin normal chez la mère. Concernant cette grossesse, elle était bien suivie avec des sérologies normales, un triple test négatif et un dépistage de diabète gestationnel négatif. L'échographie morphologique n'a objectivé qu'un liquide amniotique en excès sans malformation cérébrale décelable. L'amniocentèse a été refusée par les parents. Notre patiente était née dans une maternité périphérique, par voie basse, à terme. Le score d'Apgar à 7 à la première minute et 7 à la cinquième minute. Le nouveau-né était eutrophique. Elle a été transférée dans notre service pour prise en charge d'une détresse respiratoire et neurologique. L'examen d'admission a objectivé une hypotonie globale avec une détresse respiratoire modérée mais surtout une respiration irrégulière avec des apnées. Elle était hypo réactive avec des réflexes archaïques faibles. Les explorations pratiquées : l'ETF était sans anomalies, la ponction lombaire et le Fond d'œil étaient normaux. L'ammoniémie et la lactacidémie étaient normales avec des valeurs respectifs à 63 μ mol/l et 2.8 mmol/l. Une spectro IRM cérébrale pratiquée a montré : une hypoplasie vermienne avec un aspect en dent de molaire et une hypoplasie du corps calleux (Figure 2)

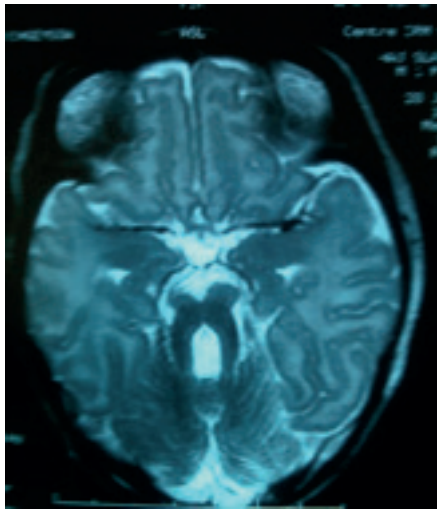


Figure 2 : IRM en coupe axiale T2 : **signe de la molaire** (molar tooth sign)

Cet aspect était en faveur d'un syndrome de Joubert. L'évolution a été marquée par une amélioration sur le plan respiratoire mais avec des difficultés alimentaires. L'étude génétique avec biologie moléculaire est en cours.

DISCUSSION :

Le syndrome de Joubert est caractérisé par une malformation congénitale du tronc cérébral et une agénésie ou une hypoplasie du vermis cérébelleux entraînant des troubles respiratoires, un nystagmus, une hypotonie, une ataxie et un retard du développement moteur. Ce syndrome a été décrit par Joubert Eisenring en 1969. Sa prévalence est estimée à environ 1/100 000 sans prédominance de sexe [1-3].

Au cours de la période néonatale, la maladie se manifeste souvent par une respiration irrégulière (tachypnée et/ou apnée épisodiques) et un nystagmus comme c'était le cas du premier patient.

Chez le deuxième nouveau-né, une atteinte cérébrale centrale a été suspectée devant les antécédents neurologiques familiaux et la détresse respiratoire inexplicquée et c'est l'IRM cérébrale qui a permis de confirmer le diagnostic.

Durant la petite enfance, le tableau se complète par l'apparition d'un syndrome cérébelleux avec troubles de l'équilibre, nystagmus et difficulté de la coordination entraînant un retard de développement moteur avec une hypotonie. Les facultés intellectuelles sont variables, allant d'un déficit intellectuel sévère à une intelligence normale. L'examen neuro-ophtalmologique peut révéler une apraxie oculomotrice. Des convulsions peuvent se voir chez certains patients [1].

Un examen attentif du visage met en évidence un faciès caractéristique : une macrocranie, un front proéminent, des sourcils hauts et arrondis, un épicanthus, un ptosis intermittent, un nez retroussé avec des narines antéversées, une bouche ouverte (au début de forme plutôt ovale, puis plutôt

rhombique et finalement plutôt triangulaire avec les commissures inclinées vers le bas), une protrusion et des mouvements rythmiques de la langue et, occasionnellement, des oreilles bas implantées [1,4]. L'atteinte d'autres organes est possible. Il s'agit principalement d'une atteinte rétinienne, pouvant aboutir à une cécité, rénale avec l'existence d'une néphronophtose ou d'une dysplasie multikystique et plus rarement, hépatique sous forme de fibrose hépatique. Une polydactylie peut être présente, de façon unilatérale ou bilatérale [1-3].

Le diagnostic est réalisé sur des signes cliniques et sur l'imagerie grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale qui met en évidence les anomalies de développement du vermis et des pédoncules cérébelleux par une image caractéristique dite en "signe de la molaire" (molar tooth sign) sur les coupes axiales [1,5,6].

Le syndrome de Joubert fait partie du groupe des ciliopathies [1,3,7]. En effet, cette pathologie est associée à des défauts primaires des protéines ciliaires qui constituent les principaux désordres génétiques. Ces cils primaires jouent un rôle clé dans le développement et la fonction de nombreux types de cellules incluant les neurones, le squelette, les photorécepteurs rétiniens, les tubules et collecteurs rénaux, le palais et le foie. Concernant le système nerveux central, ces substances régulent les voies de signalisation (signal transduction pathways) et sont impliquées dans la prolifération des cellules nerveuses et la migration axonale [3,7].

La transmission est autosomique récessive. Le syndrome est génétiquement hétérogène.

Sept gènes, **AHI1 (6q23)**, **NPHP1 (2q13)**, **CEP290 (12q21)**, **TMEM67 (8q22)**, **RPGRIP1L (16q12)**, **ARL13B (3p12.3-q12.3)** et **CC2D2A (4p15)** et deux loci sur les chromosomes **9q34 (JBTS1)** et **11p12-q13 (CORS2/JBTS2)** ont été, à ce jour, associés à la maladie [7,8].

La recherche génétique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic. Le diagnostic prénatal est possible à partir d'analyses moléculaires et d'exams d'imagerie (échographie fœtale et IRM cérébrale) [9]. Il est indiqué chez les parents ayant un enfant déjà atteint et avec une mutation identifiée. Le conseil génétique est utile pour prévenir des nouveaux cas chez des familles à risque. Il n'existe pas de traitement spécifique mais plutôt des mesures symptomatiques (d'ordre psychomoteur). Une surveillance ophtalmologique et rénale régulière fait partie du suivi de ces patients [5,8].

Le pronostic vital du syndrome de Joubert dépend avant tout des complications liées aux troubles respiratoires, rénaux et hépatiques. L'évolution de ces enfants dépend de la gravité de l'atteinte.

Dempsey et al [1] ont trouvé que les problèmes respiratoires (35% des patients) étaient la cause fréquente de décès chez les enfants de moins de six ans et l'insuffisance rénale (37,5% des patients) était l'étiologie fréquente de décès chez l'adulte.

La particularité de ce syndrome est d'être à expres-

sivité variable : il est rare qu'un même patient soit atteint de toutes les manifestations cliniques possibles. Certains patients pourront suivre une scolarité normale alors que d'autres seront suivis dans des centres spécialisés [8,10]. Les manifestations respiratoires et les difficultés alimentaires sont préoccupantes chez les nouveau-nés et les nourrissons. Cependant, la détresse respiratoire peut s'améliorer spontanément avec l'âge pour disparaître par la suite comme le cas de nos observations [1].

Conclusion :

Le syndrome de Joubert est une affection très rare, à laquelle il faut penser en période néonatale, notamment devant une respiration irrégulière (tachypnée et/ou apnée épisodiques) et un nystagmus. La confrontation des données cliniques avec des images caractéristiques à l'IRM (dent molaire) permet de poser le diagnostic.

Références :

- [1] Zhu L, Xie L. Prenatal diagnosis of Joubert syndrome .A case report and literature review . *Medicine*,2017 : 96:51.
- [2] Elhassanien AF, Alghaiaty HA. Joubert syndrome: Clinical and radiological characteristics of nine patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2013 ;16 : 239-244.
- [3] İncecik F, Hergüner MO, Altunbaşak S, and Gleeson JG. Joubert syndrome: report of 11 cases. *Turk J Pediatr* 2012 ; 54 : 605-611.
- [4] Malaki M, Nemati M, Shoaran M. Joubert syndrome presenting as unilateral dysplastic kidney, hypotonia, and respiratory problem. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:325-9.
- [5] Parisi MA, Doherty D, Chance PF and Glass I A. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet* 2007 ; 15 : 511-521.
- [6] Jellouli M, Gargah T. Signe de « la dent molaire »: aspect caractéristique en IRM du syndrome de Joubert. *Pan African Medical Journal* 2015:127.
- [7] Lancaster MA and Gleeson J G. The primary cilium as a cellular signaling center: lessons from Disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2009 ; 19: 220-229.
- [8] Brancati F, Dallapiccola B and Valente E M. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:20.
- [9] Saleem SN, Zaki M. Role of MR imaging in prenatal diagnosis of pregnancies at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders. *Am J Neuroradiol* 2010, 31:424-429.
- [10] Hodgkins P, Harris CM, Shawkat FS, Thompson DA, Chong K, Timms C et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004, 46:694-699.

Syndrome des anticorps antiphospholipides congénital révélé par des thromboses disséminées et déshydratation hypernatrémique

Congenital antiphospholipid syndrome revealed by neonatal catastrophic occlusion syndrome contemporary to hypernatremic dehydration

Chioukh. FZ, Khemis. T, Chaabane. A, Mahjoub. T, Monastiri. K.

Service de Réanimation et de Médecine Néonatale
Centre de Maternité et de Néonatalogie-Monastir

RÉSUMÉ

Nous rapportons l'observation d'un nouveau-né de 8 jours présentant une déshydratation hypernatrémique, une gangrène digitale distale, des convulsions, une néphromégalie bilatérale extensive et une hématurie. Les examens radiologiques ont montré des thromboses veineuses rénales bilatérales et d'importants infarctus cérébraux bilatéraux. Les investigations ont révélé des titres d'IgG anti-cardiolipides positifs chez le bébé et sa mère. La déshydratation hypernatrémique était le principal facteur de risque additif reconnu chez ce nouveau-né. Les autres facteurs de risque de thromboses néonatales ont été exclus. Cette présentation est exceptionnelle et souvent mortelle en période néonatale. Les séquelles sévères étaient inévitables chez notre patient car le diagnostic n'était pas posé avant la grossesse. Une prise en charge précoce et spécifique des nouveau-nés de mères ayant un syndrome des anticorps antiphospholipides connu est indispensable afin de réduire le risque de complications.

ABSTRACT

We report the case of an 8 day-old newborn who presented with hypernatremic dehydration, distal digital gangrene, seizures, extensive bilateral nephromegaly and hematuria. Radiological exams proved the existence of bilateral renal venous thromboses and extensive bilateral cerebral infarctions. Investigations revealed positive anticardiolipin IgG titers of the baby and his mother. Hypernatremic dehydration was the major additive risk factor recognized in this infant. Other risk factors of neonatal thromboses were ruled out. This unusual catastrophic presentation is exceptional and often lethal. To our knowledge, it is the second case of "Catastrophic Antiphospholipid syndrome" described in newborns. Severe sequelae were inevitable in our patient implying the necessity of early and specific management of at risk infants born to mothers affected with the antiphospholipid syndrome.

Mots clés : Syndrome des anticorps anti phospholipides- Déshydratation hypernatrémique- Thromboses- Nouveau-né.

Keywords : Antiphospholipid syndrome – Hypernatremic dehydration – Thrombosis – Newborn – Catastrophic occlusion syndrome.

Auteur correspondant :

Dr Fatma-Zohra Chioukh

Service de Réanimation et de Médecine Néonatale- Centre de Maternité et de Néonatalogie-5095- Monastir

Mail : zohra_chioukh@yahoo.fr

INTRODUCTION :

The antiphospholipid syndrome (APS) is a thrombotic disorder characterized by recurrent arterial or venous thromboses or pregnancy loss and the presence of circulating antibodies against phospholipids [1]. Although, babies born to mothers with APS are at risk of neonatal complications related to transplacental passage of anti-Cardiolipin antibodies (aCL). Few authors reported neonatal complications such as vitreous hemorrhages, malformations and isolated thrombotic incidents [2]. The Catastrophic occlusion syndrome or the Catastrophic APS was described in adults as a severe condition, marked by extensive micro-vascular thromboses resulting in multiorgan failure [3]. Few cases of catastrophic APS were reported in pediatric patients [4].

We report an unusual case of catastrophic APS in a newborn whose mother was asymptomatic and in whom the dramatic thrombotic cascade was prompted by hypernatremic dehydration.

CASE REPORT

A full term baby girl (Birth weight: 2800 g) was born normally to a penta-gravida healthy mother with the medical history of one unexplained still-birth at 20 weeks' gestation and a mild congenital deafness. The infant presented at 8 day-old (weight: 2350 Kg) with severe hemorrhagic signs, dehydration, distal digital gangrene, two enlarged kidneys and seizures.

The brain ultrasound showed bilateral diffuse hyperechogenic lesions in the sylvian territory with right frontal large hypoechogenic lesion (Fig. 1).



Figure 1 : Coronal ultrasound scan on day 3 showing bilateral diffuse hyperechogenic lesions in the territory of the sylvian arteries associated to a large hypoechogenic frontal lesion.

Doppler ultrasound of kidneys on day 3 revealed extensive thrombotic lesions of both kidneys and the presence of reversed diastolic flow patterns on Doppler of the renal arteries. Ultrasonography scan of the liver showed a thrombus of the inferior vena cava. The condition of the baby impeded further early investigations. The brain computed tomogra-

phy scan performed three months later showed bilateral ischemic lesions in the territory of the middle cerebral arteries (Fig. 2).

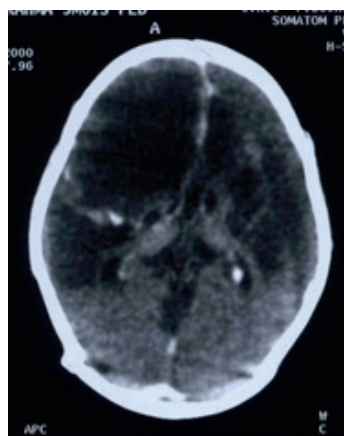


Figure 2 : Axial CT-Scan of the head with contrast enhancement on 3 months: Bilateral large hypodense lesions of the middle cerebral arteries

The biological findings were as follows: hemoglobin level: 17 g/dl; hematocrit : 55%; White blood cell count : $17 \times 10^9/l$; platelet count : $37 \times 10^9/l$; serum electrolyte: sodium : 168 meq/l ; potassium : 5.5 meq/l ; chloride : 122,4 meq/l ; glycaemia: 18.5 mmol/l; azotemia : 54 mmol/l ; arterial pH : 7.18 ; Prothrombin time : 66%; Cephalin activated time : 30 seconds(control: 36 seconds); fibrinogen level : 1.9 g/l ; C-reactive protein: 111.7 g/l. Lumbar puncture analyses were normal. The bacteriological samples were negative.

The antithrombotic proteins' levels: protein C: 50%, protein S: 55%, antithrombin III: 76%. The functional assay of activated protein C resistance was negative. A lupus anticoagulant (LAC) was detected on hematological testing and the aCL titer was positive at 60 UGPL/ml (normal values: IgG ≤ 10 UGPL/ml and IgM ≤ 10 UMPL/ml). LAC and aCL titers of the mother were also positive (IgG: 28 UGPL/ml and IgM: 6 UMPL/ml). The mother was asymptomatic and had no anti-DNA or antinuclear antibodies.

Our patient was treated with supportive measures and heparin. She survived with severe sequelae: amputation of fingers and toes, a delayed psychomotor development, blindness, left hemiparesis and a definitely damaged left kidney which was absent at radioisotope imaging performed at 3 months.

The evolution of titers of aCL and LAC was as follows: at 9 months, No aCL was detected in the infant and the LAC was positive in the mother; at 13 months: aCL was still negative in the infant and positive at 35 UGPL/ml in the mother.

DISCUSSION

Our case-report fulfilled the description of the catastrophic antiphospholipid syndrome as reported in severe cases of adult APS [5]. There are only few cases of neonatal catastrophic APS published in the

literature [6, 7]. In fact, Tabbut and al described the case of a premature newborn whose mother was followed up for an APS and treated with prednisone and aspirin. [8]. He had three separate thrombotic episodes in the first three weeks of life: a middle cerebral artery thrombo-embolism, an aortic thrombosis and a sagittal sinus thrombosis. But the demonstration of a CL in the baby was consistently negative and authors hadn't recognized their case as "Catastrophic APS". Other rare cases of isolated thrombotic accidents in infants of APS mothers were also reported [9]. Our patient had no familial medical history indicative of thrombotic risks. Hypernatremic dehydration was the major risk factor recognized initially in this infant. Infection and inherited disorders of coagulation were ruled out. Hypernatremia may be due to mainly decreased fluid intake as well as excessive fluid loss or excessive sodium intake. In our case, hypernatremia cause was not clear, since the baby was on formula feeding few days before dehydration. This could suggest an inadequate formula intake. Hypernatremic dehydration is a serious condition prompting complications such as seizures, multiple cerebrovascular accidents, peripheral thromboses involving the extremities, renal vein thromboses, necrotizing enterocolitis and disseminated intravascular coagulation [10]. The thorough hematological investigations allowed the diagnosis of a "congenital APS" in our patient. In fact, aCL levels raised and remained high until 6 months after birth and more than one year in the mother. This supports the diagnosis of primitive APS in the mother and an acquired APS in the child, presenting as a catastrophic syndrome. The mother's IgG titers were lower than the infant titers. It might be related, either to aCL titers' fluctuation in mother's sera or to an apparent increase of infant's aCL titers caused by reduction of extra cellular body fluid in relation to the dehydration. Hence the hypernatremic dehydration state seemed to be the precipitating thrombotic factor leading to an extensive thrombotic condition in our patient. Precipitating or "trigger" factors of catastrophic occlusion syndrome such as infection, trauma, surgical procedures or reduction in anticoagulant therapy have been advocated in 55% of APS adult patients. Our case is the illustration of a "congenital APS" defined as a neonatal transient APS acquired by in utero transfer of APL from an affected mother with APS. Our case report, unfortunately, showed how life threatening may be the association of high APL titers and hypernatremic dehydration. Hence we recommend special care for APS mothers' infants including adequate breast-feeding, weight monitoring and optimal hydration during the first month of life.

References:

- [1] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.*1999; 42:1309-1311.
- [2] Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy: maternal and fetal complications and their management. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:462-469.
- [3] Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Ekran D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-534.
- [4] Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am.*1997; 23:657-676.
- [5] Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr.Rheumatol. Rep.* 2003;5: 395-400.
- [6] Avčin T, Cimaz R, Meroni PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus* 2002;11: 4-10.
- [7] Cabral M1, Abadeso C, Conde M, Almeida H, Carreiro H.Catastrophic antiphospholipid syndrome: first signs in the neonatal period. *Eur J Pediatr.* 2011;170 (12):1577-83.
- [8] Tabbut S, Griswold WR, Ogino MT, Mendoza AE, Allen JB, Reznik VM.Multiple thrombosis in a premature infant associated with maternal phospholipids antibody syndrome. *J Perinatol.*1994; 1:66-70.
- [9] Deally C, Hancock BJ, Giddins N, Hawkins L, Odum J. Primary antiphospholipid syndrome: a case of catastrophic shunt thrombosis in the newborn. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40:261-264.
- [10] Macdonald PD, Grant L. Hypernatraemia in the first few days: a tragic case. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; Ed 88:F349-352.

Vertebra plana révélant un kyste osseux anévrysmal du rachis chez un enfant : à propos d'une observation et revue de la littérature.

Vertebra plana revealing an aneurysmal bone cyst of the spine in a child : case report and literature review.

Besbes. H, Ghedira. L, Hadj Salem. R, Ben Meriem. Ch, Chouchane. C, Chouchane. S

Service de pédiatrie, CHU Fattouma Bourguiba Monastir

RÉSUMÉ

Nous rapportons une observation pédiatrique d'un kyste osseux anévrysmal (KAO) du rachis chez un enfant de 5 ans. La circonstance de découverte était un syndrome de compression médullaire. Le diagnostic était évoqué sur l'imagerie montrant un aspect de vertebra plana et confirmé par l'examen histo-pathologique de la pièce opératoire après une chirurgie urgente de décompression. Dans cet article, nous passons en revue les différentes expressions cliniques et radiologiques du KOA du rachis et nous rappelons les principes de la prise en charge chirurgicale.

ABSTRACT

We report a pediatric observation of an aneurysmal bone cyst (ABO) of the spine in a 5-year-old child. The child was hospitalized with symptoms of acute spinal cord compression. The diagnosis was done by imaging showing vertebra plana and confirmed by histopathological examination of the operative specimen. In this article, we review the different clinical and radiological expressions of KOA of the spine and we recall principles of surgical management.

Mots clés : kyste osseux anévrysmal, rachis, vertebra plana, enfant

Keywords : aneurysmal bone cyst, spine, vertebra plana, child

OBSERVATION :

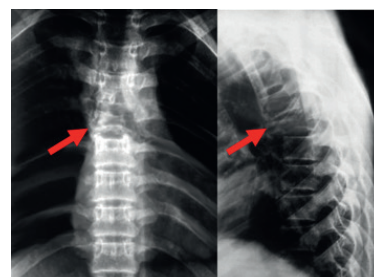
Enfant de sexe masculin, âgé de 5 ans, sans antécédents particuliers, est admis pour trouble de la marche d'apparition récente. L'enfant se plaignait de dorsalgies depuis environ trois mois, soulagés par des antalgiques. Son histoire récente remonte à une semaine par la survenue d'une fatigabilité anormale ressentie aux membres inférieurs lors de la marche qui cède après un repos plus ou moins prolongé et entraînant une limitation du périmètre de marche et parfois une boiterie avec des chutes fréquentes. Des radiculalgies paroxystiques ont été rapportées. A l'examen physique: T° : 37°, FR : 21 cpm, FC 98 bpm, P : 19 Kg.

L'enfant est bien orienté dans le temps et l'espace. La position debout est instable avec une scoliose à l'inspection. Il avait une paraparésie avec un déficit plus prononcé du côté gauche. Les reflexes ostéo-tendineux au niveau des membres inférieurs étaient vifs et symétriques. Nous avons noté l'absence de troubles de la sensibilité superficielle et profonde. Les reflexes

cutanéoplantaires étaient en flexion. Il ne présentait pas de syndrome cérébelleux. L'examen des nerfs crâniens était sans anomalies. En outre, il n'avait pas de troubles sphinctériens.

Une douleur exquise à la palpation de la 4ème et 5ème vertèbre thoracique a été mise en évidence sans masse palpable en regard. L'examen était en faveur d'un syndrome de compression médullaire. La radiographie standard du rachis dorsal (figure 1)

Figure 1 : Radiographie standard du rachis dorsal face et profil montrant un tassement et un collapsus de la vertèbre T5.



a montré un tassement vertébral biconcave en regard de T5.

La tomодensitométrie (TDM) du rachis dorsal (Figure 2 et 3)

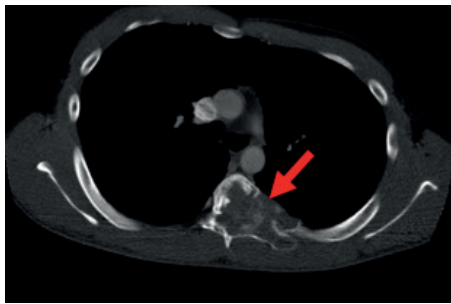


Figure 2 : La TDM en coupe axiale en fenêtre osseuse au niveau de T5 montre une lésion ostéolytique et expansive touchant principalement le corps vertébral gauche et la partie adjacente de l'arc costal postérieur gauche avec extension endothoracique.

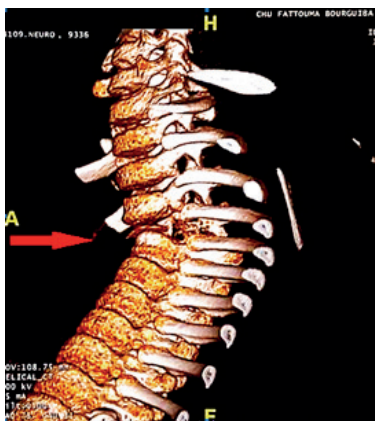


Figure 3 : aspect TDM de vertebra plana en reconstruction 3D.

a montré un aspect de vertebra plana avec des lésions lytiques intéressant l'arc postérieur de T5.

Un complément par imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire a montré une lésion soufflante multiloculaire en isoT1 et hypersignal T2, bien limitée par une ostéosclérose en T1 et T2. Certaines de ces lésions contiennent un niveau liquide-liquide. Il existe une extension intra-durale et extra-médullaire évoquant une compression médullaire.

Une prise en charge neuro-chirurgicale urgente a été indiquée. La décompression consistait à une laminectomie de T3 à T6 avec dissection et curetage chirurgical d'un tissu tumoral rouge-grisâtre, hémorragique et friable, refoulant la moelle à gauche. Aussi, un aspect pathologique de lame postérieure droite de T5 était constaté. L'étude histo-pathologique était en faveur d'un kyste osseux anévrysmal avec coexistence d'éléments histologiques en faveur d'une tumeur à cellules géantes. Les suites immédiates étaient simples.

DISCUSSION :

Cette observation illustre une circonstance de découverte rare amenant au diagnostic du KOA du rachis. C'était qu'en 1942 que Jaffe et Lichtenstein ont individualisé le KOA comme une entité distincte des autres kystes osseux (1).

Il s'agit d'une lésion ostéolytique pseudo-tumorale formée par des espaces de taille variable séparés par de fins cloisons de tissu conjonctif contenant des cellules géantes à type d'ostéoclastes, des trabécules et/ou du tissu ostéoïde. Il ne s'agit ni d'une véritable tumeur ni d'un kyste, ni d'un anévrysme vrai (2).

L'OMS a défini le kyste osseux anévrysmal de la manière suivante: «une lésion kystique bénigne de l'os, constituée de cavités remplies de sang et séparées les unes des autres par des septa de tissu conjonctif contenant des fibroblastes, des cellules géantes ostéoclastiques et un os trabéculaire réactif»(3). L'étiopathogénie du KOA est encore mal élucidée (4).

Le KOA affecte surtout les os longs. Il touche la colonne vertébrale dans environ 12 à 30% des cas (4,5). Tous les niveaux du rachis à l'exception du coccyx peuvent être touchés, avec légère prédilection du rachis lombaire et thoracique (4-8).

Dans plus que les trois quart des cas, ce sont des adolescents et des jeunes adultes de moins de 20 ans sans prédominance de sexe (3-7).

La séquence lésionnelle au niveau du rachis commence habituellement dans les segments postérieurs puis atteint le pédicule avant de s'étendre dans le corps vertébral (4-7).

Le KOA est dit secondaire lorsqu'il est la conséquence d'une lésion préexistante bénigne ou maligne. Cela est observé dans près de 30% des cas, notamment avec une tumeur à cellules géantes, un chondroblastome, un ostéoblastome, un fibrome chondromyxoïde, un fibrome osseux non ossifiant ou même un ostéosarcome. Le caractère primitif ou secondaire est parfois difficile à établir (4). Dans notre observation, l'existence d'une tumeur à cellule géante est en faveur de l'origine secondaire.

La douleur rachidienne est le symptôme le plus fréquent évoluant typiquement depuis 1 à 2 mois (5). Cette douleur peut s'associer à une masse palpable en regard des vertèbres touchées, sensible à la palpation (6). La symptomatologie peut être fruste au début mais des symptômes aigus de compression peuvent être révélateurs tel est notre cas. La compression médullaire est évoquée en présence de trois syndromes cliniques: le syndrome lésionnel, le syndrome sous-lésionnel et le syndrome rachidien.

Le syndrome "lésionnel" est dominé par la douleur radiculaire. Cette douleur est de topographie fixe, lancinante, déclenchée ou exacerbée par les manœuvres augmentant la pression intra-rachidienne. Le déficit moteur ou sensitif est inconstant.

Le syndrome "sous-lésionnel" dominé par des troubles sensitifs sous-lésionnels sans topographie fixe (hypoesthésie, paresthésies, crampes...). Le niveau de la

compression peut être orienté par la limite supérieure l'hypoesthésie (valeur localisatrice).

Le syndrome "rachidien" comporte une contracture musculaire para-vertébrale, une raideur segmentaire du rachis et une douleur provoquée par la pression d'une épineuse.

Une scoliose ou une cyphoscoliose révélatrice est plus spécifique des compressions médullaires de l'enfant. Les troubles sphinctériens dans le cadre d'un syndrome de queue de cheval sont rares chez l'enfant (10). Toute compression médullaire évoluée peut entraîner des lésions irréversibles. La gravité de l'enjeu fonctionnel doit faire souligner l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoce et urgent.

La conjonction des radiographies standards, la TDM et l'IRM permettent de suspecter fortement le KOA. L'aspect en montgolfière des éléments postérieurs avec des bords minces est très évocateur sur une radiographie standard (11). D'autres anomalies peuvent être observées sur le rachis tel que des lacunes osseuses lobulées expansives, une atteinte hémicorporéale, une scoliose et une extension à l'articulation costo-vertébrale (3-7).

Le couple TDM et IRM montre typiquement des lésions expansives ou soufflantes, lytiques multiloculaires avec des fins cloisons (septa) et des niveaux liquide-liquide. Le signal IRM faible à la périphérie, est différent entre les lobules au sein de la lésion donnant l'aspect hétérogène caractéristique (3-11). Des fractures pathologiques vertébrales allant jusqu'à un collapsus du corps vertébral désigné sous le nom de « vertebra plana » sont rarement rapportés (13). Cet aspect étant non spécifique au KOA et peut poser le diagnostic différentiel avec l'histiocytose langerhansienne (granulome eosinophile), une tumeur maligne ou encore une ostéomyélite vertébrale (13). L'examen anatomo-pathologique est décisif dans ces cas.

L'IRM permet également de mieux évaluer l'extension endo-canaulaire responsable de la compression médullaire et aussi l'extension para-vertébrale. La TDM et l'IRM sont les outils de diagnostic les plus importants pour la planification du geste chirurgical (10-12).

Chez les patients ayant une atteinte neurologique, la prise en charge chirurgicale est justifiée. Elle est urgente s'il y a des signes en faveur d'une souffrance médullaire. L'emplacement du kyste, son volume et son degré d'agressivité déterminent la tactique chirurgicale en vue d'une résection complète, et éventuellement pour la reconstruction osseuse, en présence de zones de faiblesse mécanique significative (3,10-15). La résection la plus complète « en bloc » de la lésion est le traitement de choix. Elle est quasi similaire à une résection carcinologique. L'excision totale doit inclure la paroi du kyste entier et tous les tissus anormaux aux alentours (3-5,14-16). La colonne vertébrale instable nécessite une fixation et une reconstruction par une greffe osseuse. Dans notre cas la reconstruction par greffe osseuse n'a pas été réalisée en raison du contexte d'urgence.

Le simple curetage chirurgical avec ou sans greffe osseuse n'est pas idéale dans le rachis vu le risque important de récurrence aux environs un à deux cas sur cinq dans les deux ans suivant le geste (13).

L'embolisation artérielle sélective peut être proposée en préopératoire ou avant la biopsie sous contrôle scanographique. Elle est simple de réalisation, diminue le risque de saignement et peut être facilement répétée (17). Dans certaines circonstances où le site du KOA est inaccessible, l'embolisation peut être une alternative à la chirurgie. Elle peut conduire à elle seule à la régression et à la nécrose de la tumeur avec un coût moindre et un risque de récurrence comparable (5,6,10,17).

La radiothérapie en première intention est actuellement délaissée en raison des résultats incertains et d'un risque surajouté de tumeurs secondaires malignes. Elle peut être proposée pour les lésions agressives inopérables, les lésions hypervasculaires à haut risque chirurgical et les récurrences post-opératoires fréquentes (5,6,10,15). D'autres thérapeutiques ont été proposées : il s'agit d'injections intra-kystiques de calcitonine, de produits sclérosants ou d'autres substances inducteurs de remaniement intra-kystique. L'efficacité, particulièrement au niveau du rachis, reste encore théorique et reste à prouver par des études plus solides (6,10,11,15).

CONCLUSION :

Le kyste osseux anévrysmal du rachis est une lésion particulière, rapidement expansive et agressive, d'aspect caractéristique à l'imagerie. L'aspect de vertebra plana n'est que rarement décrit. La compression médullaire, mode de révélation rare, est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement chirurgical doit être agressif et le plus complet possible. Le risque de complications per et post-opératoires ainsi que de récurrence demeurent non négligeables. En dehors des lésions irréversibles de la moelle, le pronostic est globalement bon.

RÉFÉRENCES :

- [1] Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Arch Surg.* 1942;44:1004-25.
- [2] Schajowicz F. Berlin, Germany: Springer Verlag;1992. Aneurysmal bone cyst. *Histologic Typing of Bone Tumors*; p. 37.
- [3] Dekeuwer P, Odent T, Cadilhac C, Journeau P, Langlais J, Padovani J-P, et al. Kyste anévrysmal du rachis chez l'enfant. *Rev Chir Orthop.* 2003;89:97-106.
- [4] Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: concept, controversy, clinical presentation, and imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Mar;164(3):573-80.

- [5] Papagelopoulos PJ, Currier BL, Shaughnessy WJ, Sim FH, Ebersold MJ, Bond JR, et al. Aneurysmal bone cyst of the spine. Management and outcome. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:621-8.
- [6] D. K. Singh, N. Singh, and M. C. Pant. Aneurysmal bone cyst: An unusual presentation of back pain. *Asian J Neurosurg.* 2014 Apr;9(2):105-7
- [7] Boriani S, De lure F, Campanacci L, Gasbarrini A, Bandiera S, Biagini R, et al. Aneurysmal bone cyst of the mobile spine: report on 41 cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:27-35.
- [8] De Kleuver M, Van der Heul RO, Veraart BEEMJ (1998) Aneurysmal bone cyst of the spine: 31 cases and the importance of the surgical approach. *J Pediatr Orthop B* 7:286-292.
- [9] Vergel de Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK (1992) Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer* 69:2921-2931
- [10] Zileli M, Isik HS, Ogut FE, Is M, Cagli S, Calli C. Aneurysmal bone cysts of the spine. *Eur Spine J.* 2013 Mar;22(3):593-601
- [11] Lim JB1, Sharma H, Reid R, Reece AT. Aneurysmal bone cysts of the vertebrae. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2012 Aug;20(2):201-4.
- [12] Tonomura ET, Ramos P, Hemais PM, Marchiori E, Gasparetto EL (2008) Aneurysmal bone cyst at C2. Imaging evaluation after intralesional injection of calcitonin and methylprednisolone. *Arq Neuropsiquiatr* 66(3-B):711-715
- [13] Codd PJ, Riesenburger RI, Klimo P Jr, Slotkin JR, Smith ER. Vertebra plana due to an aneurysmal bone cyst of the lumbar spine. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2006 Dec;105(6 Suppl):490-5.
- [14] Mesfin A, McCarthy EF, Kebaish KM. Surgical Treatment of Aneurysmal Bone Cysts of the Spine
- [15] Cottalorda J, Louahem D, Prodhomme O, Cyteval C. Kyste osseux anévrisimal primitif : Nouvelles thérapeutiques en 2014 : Mise au point. *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2014, 13 (3) : 073-082.
- [16] Goutham Cugati, Anil Pande, Pradeep K. Jain, Nigel Peter Symss, Ravi Ramamurthi, and Chakravarthy M. Vasudevan. Aneurysmal bone cyst of the lumbar spine. *Asian J Neurosurg.* 2015 10(3): 216-218.
- [17] Rossi G, Rimondi E, Bartalena T, Gerardi A, Alberghini M, Staals EL, et al. Selective arterial embolization of 36 aneurysmal bone cysts of the skeleton with N-2-butyl cyanoacrylate. *Skeletal Radiol* 2010;39:161-7.

Refractory anemia : Think about genetic iron metabolism defects!

Yahyaoui S, Benrabeh R, Bouyahya O, Mazigh S, Boukthir S.

Department of Pediatric Medicine C, Children Hospital Bab Saadoun 1017 Tunis, Tunisia

AUTHOR NAMES AND AFFILIATIONS :

Yahyaoui Salem

Department of Pediatrics C, Children Hospital of Tunis, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunisia.
Mail: yahyaouisalem@yahoo.fr

Ben Rabeh Rania

Department of Pediatrics B, Children Hospital of Tunis, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunisia.

Bouyahya Olfa

Department of Pediatrics B, Children Hospital of Tunis, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunisia.

Mazigh Sonia

Department of Pediatrics B, Children Hospital of Tunis, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunisia.

Boukthir Samir

Department of Pediatrics B, Children Hospital of Tunis, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunisia.

ABSTRACT

Introduction : Inherited iron metabolism defects are usually expressed by hypochromic microcytic anemia. They are very exceptional and often misdiagnosed by clinicians. We aimed to report an exceptional case of congenital hypotransferrinemia revealed by a precocious anemia.

Case report : We report the case of a seven-months-old girl born of a second degree consanguineous marriage. She was referred for persistent anemia since one month of age. She had received iron supplementation for four months and two transfusions of packed red blood cells. Physical examination revealed pallor. However no icterus, facial dysmorphism, skeletal abnormalities or skin lesions was noted. Complete blood count revealed a hypochromic microcytic anemia at 6g /Dl. Serum ferritin and serum were respectively of 2500 ng / mL and 1.5 μ mol /L. The diagnosis of congenital hypotransferrinemia was suspected on the basis of refractory anemia, low serum iron level with an increased serum ferritin. Serum transferrin level was of 0.15 g /L. (Normal range 1.8 -3.9 g/L). Differential diagnosis such as thalassemia, aceruloplasminemia and sideroblastic anemia were ruled out. DNA analysis of the serum transferrin gene revealed a mutation in exon 4, a G-->A transition at cDNA 410(Cys137Tyr). Given the non-availability of apo-transferrin, therapeutic management was based on regular infusions of fresh frozen plasma and iron chelation.

Conclusions : Although congenital atransferrinemia was described approximately half a century ago, it is very uncommon and only a few patients have been characterized on a molecular basis. Hypotransferrinemia though rare should be ruled out in all case of treatment refractory microcytic hypochromic anemia.

Keywords : Atransferrinemia; Iron overload; Microcytic anemia

INTRODUCTION :

Inherited disorders of iron metabolism develop as a result of disruption of systemic iron homeostasis. Due to their scarcity, these conditions are often unrecognized by clinicians.

Congenital atransferrinemia or hypotransferrinemia is a very rare autosomal recessive disorder, characterized by a deficiency of transferrin, resulting in a severe hypochromic, microcytic anemia in early infancy. Only few cases are reported in literature to date.

Our objective was to report an exceptional case of congenital hypotransferrinemia revealed by a precocious refractory anemia in order to contribute to the study of this rare condition

Auteur correspondant :

Salem Yahyaoui

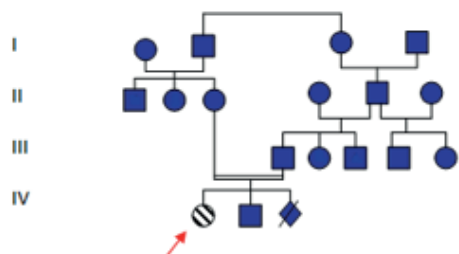
Department of Pediatrics C, Children Hospital of Tunis, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunisia.

Mail : yahyaouisalem@yahoo.fr

CASE REPORT :

We report the case of seven months-old girl who was followed for anaemia since one month of age. She was born of second degree consanguineous healthy parents. None of the relatives had been known to have anaemia or other hematologic disorders. Figure 1 shows the family pedigree.

Figure 1 : The family pedigree showing a case of hypotransferrinemia after three healthy generations



She was born from a full-term pregnancy with a birth weight of 3100 grams. She was discharged from maternity on the second day of life with no history of bleeding or neonatal anemia. Subsequently, she was apparently well until one month of age, when her parents noticed pallor and lethargy with poor oral intake. A complete blood count (CBC) was performed showing a hemoglobin level of 5 g/dL. She received a transfusion and iron supplementation which was regularly and correctly taken. Three months later, the patient was still lethargic and the pallor appeared again. Haemoglobin level was of 4.4 g/dL. She received her second packed red blood cells transfusion. At that moment she was still taking iron supplementation which was stopped one month later. Otherwise, the patient had no history of gastrointestinal bleeding, hemoptysis or regurgitation. Thereafter, the infant was referred to our department at the age of 7 months for refractory anemia. On physical examination, she had a poor weight gain with weight at 5400 grams (-2.5 standard deviations). She had a normal height at 70 cm. She was very pale without jaundice. She had no dysmorphism and cardiovascular and pulmonary examinations were normal. The liver edge was palpable three centimetres below the right costal margin. There was no splenomegaly neither palpable lymph nodes. CBC showed haemoglobin level of 5.5 g/dL. Mean corpuscular volume was of 56 femtoliters. Mean Corpuscular Hemoglobin and mean cell hemoglobin concentration were respectively 19 pg and 23 g/dL. Reticulocytes count was of 0.5 %. Leukocytes and platelets counts were normal. Hemoglobin electrophoresis was normal excluding thalassemic syndrome (HbA1=97%, HbA2=3%, HbF=0). Serum ferritin and serum iron were respectively of 2500ng / mL and 1.5 μ mol /L. The erythrocyte sedimentation rate was 8 mm at first hour and C reactive protein was negative. Liver tests including transaminases were within normal ranges. There was no occult blood on the stool tests. The diagnosis of inherited iron metabolism defect was suspected on the basis of refractory anemia, low serum iron level

with an increased serum ferritin. The microscopic bone marrow examination did not show any sideroblasts excluding the possibility of sideroblastic anemia, which is usually expressed by hyperferrinemia and hyposideremia. Aceruloplasminemia was also ruled out based on the normal rate of serum ceruloplasmin. Thereafter, serum transferrin was performed and was very low at 0.15 g/L (normal range 1.8-3.91g/L). It was of 3.4g/L in a healthy volunteer control. Thereby the diagnosis of hypotransferrinemia was made. It was definitely confirmed by DNA analysis of the transferrin gene which revealed a mutation in exon 4, a G-->A transition at cDNA 410(Cys137Tyr). Due to the non-availability of apo-transferrin, the patient was managed by monthly infusions of fresh frozen plasma and iron chelation by deferasirox 25 mg/kg/day with an increase of reticulocyte count to 7 % and hemoglobin to 11 mg/dL at 3 month and decline of serum ferritin to 930 g/L after 16 months.

The table 1 summarizes the evolution of biological parameters and the prescribed therapeutics before and after making the diagnosis of hypotransferrinemia.

Table 1 : The evolution of biological parameters according to prescribed therapeutics for hypotransferrinemia

Age	1 month	4 months	7 months	8 months	10 months	15 months	24 months
Hemoglobin (g/dl)	5	4.4	5.5	7.2	11	10.8	11.3
Reticulocytes (%)	-	-	0.5	-	7	3	4
Leukocytes count (cells/mm ³)	8 100	9 560	13 400	8 770	8 790	11 800	13 590
Platelets count (cells/mm ³)	263 000	350 000	425 000	519 000	283 000	487 000	475 000
Serum ferritin (ng/mL)	-	-	2500	3100	1000	1200	930
Serum iron (μ mol/L)	-	-	1.5	-	-	-	-
Serum transferrin (g/L)	-	-	0.15	-	-	-	0.13
therapeutics	Blood transfusion Iron supplementation	Blood transfusion Iron supplementation	Blood transfusion	Plasma + iron chelation	Plasma + iron chelation	Plasma + iron chelation	plasma

DISCUSSION :

The glycoprotein transferrin (siderophilin) is a β globulin with a molecular weight of about 90,000. Its normal serum level ranges from 200 to 300 mg/100 mL. One molecule of transferrin binds two molecules of trivalent iron, thus playing an important role in iron transfer [1]. Acquired hypotransferrinemia is well known and it is usually observed in infections by aggregation of transferrin in the inflammatory region, hepatic disorders decreasing the synthesis of transferrin and malignant tumors [1, 2]. In the presented case we excluded all causes of acquired hypotransferrinemia as soon as we noticed low serum transferrin. On the other hand, only few cases of congenital attransferrinemia have been reported.

The clinical spectrum of congenital atransferrinemia is variable [3–6]. In the case reported by Heilmeyer [7], the diagnosis of severe hypochromic anemia was made three months after birth. Management by hematinics was ineffective. She had also growth retardation and repeated infections. Blood transfusion was required every 3 months, and death occurred at the age of 7 year as a result of severe iron overload. In contrast, Goya and Hayashi's patient had late onset of the disease [8]. The patient was doing well until he had a sudden fainting attack at the age 7 years. This could be explained by residual secretion of transferrin or variability in the severity of the disease depending on the causal mutation. For the moment, the correlation between genotype and phenotype remains difficult to study given the scarcity of the disease. For clinicians, the biological profile associating microcytic anemia with low serum iron and hyperferritinemia should be suggestive of iron metabolism disorder since the reserves are existing or increased but iron is paradoxically unrelated to the bone marrow [1, 9]. In these cases, the evoked diagnoses are mainly aculoplasminemia, sideroblastic anemia and hypotransferrinemia. The diagnosis of atransferrinemia or hypotransferrinemia may be suspected in cases with moderate to severe anemia, low serum iron, transferrin saturation, and serum transferrin level but with high serum ferritin. The bone marrow shows erythroid hyperplasia with decreased iron stores. Hepatomegaly due to hemosiderosis and fibrosis may be noted in some cases. Diagnosis is confirmed by molecular genetic testing for mutation in the transferrin gene [1, 5, 7]. The main treatment of congenital atransferrinemia is transferrin infusions [10]. There is no protocol for frequency and doses. In fact, transferrin stimulates the hemopoiesis, increasing red cell production and the duration of the effect to the life-span of the erythrocyte. Neither side effects nor reduction in the effectiveness of transferrin administration were noticed. It is obvious that the prognosis of the disease depends on the degree of iron overload. Severe hemosiderosis has been reported in all patients, except the case reported by Goya and Hayashi [8]. In fact, deficiency was observed in this patient for about 4–5 years, after which it gradually recovered. Although there is no satisfactory explanation of the recovery, some internal stimuli, including hormonal activities, may have induced transferrin biosynthesis. Given the non-availability of apo-transferrin, our patient was successfully managed with monthly fresh frozen plasma transfusions and iron chelation which were safe and effective.

CONCLUSION :

We reported a particular observation in view of the rarity of hypotransferrinemia, the delayed diagnosis and the successful management by plasma transfusions regarding the non-availability of apo-transferrin. Finally, clinicians should consider iron metabolism defects in cases of anemia with too early onset or unusual evolution to make an earlier diagnosis and thus improve the prognosis of the disease.

FOOTNOTES:

CONSENT : Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

AUTHOR CONTRIBUTION : Salem Yahyaoui wrote the paper. All authors provided care and follow-up for the patient.

FUNDING : No funding has been used for this research.

ETHICAL APPROVAL : No ethical approval has been applied for this case report study, only the written and oral consent by the patient's parent.

GUARANTOR : Salem Yahyaoui has full responsibility for the work.

CONFLICTS OF INTEREST : No conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENT : This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES :

- [1] Kostas P. Inherited Disorders of Iron Overload. *Front Nutr* 2018; 5: 103-18.
- [2] Hayashi A, Wada Y, Suzuki T, Shimizut A. Studies on Familial Hypotransferrinemia: Unique Clinical Course and Molecular Pathology. *Am. J. Hum. Genet* 1993; 53:201-13.
- [3] Nagahide G, Sumio M, Saburo K, Bun I U. A Family of Congenital Atransferrinemia. *Blood* 1972; 40 (2): 119-25.
- [4] Randy L, Hamill L, Woods JC, Bruce A. Congenital atransferrinemia: A case report and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:2155–88.
- [5] Dinesh CH, Bhavna D, Tulika S, Pravas M, Divya B, Manoranjan M, Pati HP Congenital Hypotransferrinemia, an Unusual Cause of Iron Deficiency Anemia: Report of Two Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017; 33(3):402–4.
- [6] Aslan D, Crain K, Beutler E (2007) A new case of human atransferrinemia with a previously undescribed mutation in the transferrin gene. *Acta Haematol* 2007; 118:244–47.
- [7] Heilmeyer L, Keller W, Vivelle O, Keiderling W, Beteke K, Woehler F et al. Congenital atransferrinemia in a 7-year-old girl. *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86:1745–51.
- [8] Goya N, Miyazaki S, Kodate S, Ushio B. A family of congenital atransferrinemia. *Blood*. 1972; 40(2):239–45.
- [9] Shamsian BS, Rezaei N, Arzanian MT, Alavi S, Khojasteh O, Eghbali A. Severe hypochromic microcytic anemia in a patient with congenital atransferrinemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26:356–362.
- [10] Kawakami T, Sone Y, Numajiri S, Sakata T. Replacement therapy for a patient with congenital atransferrinemia—therapeutic effect of apotransferrin. *Rinsho Ketsueki* 2001; 22:1708–13.



Les nouvelles recommandations concernant l'amygdalectomie chez l'enfant

Clinical Practice Guideline : Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Sempportantummary.

(al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Feb;160(2):187-205)
Mitchell. RB, Archer. SM, Ishman. SL, Rosenfeld. RM, Coles. S, Finestone. SA,
Friedman. NR, Besbes. H, Hadj Salem. R, Chouchane. Ch, Chouchane. S

Service de pédiatrie, CHU Fattouma Bourguiba Monastir

L'amygdalectomie est définie comme une intervention chirurgicale réalisée avec ou sans adénoïdectomie emportant complètement les amygdales, y compris sa capsule, en disséquant l'espace péri-amygdalien entre la capsule de l'amygdale et la paroi musculaire.

D'après les dernières données publiées l'amygdalectomie est l'une des interventions chirurgicales les plus courantes aux États-Unis, avec 289 000 interventions ambulatoires effectuées chaque année chez les enfants de moins de 15 ans.

Une mise à jour des recommandations a été récemment publiée par l'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation concernant les soins et la prise en charge pré, per et postopératoires des enfants de 1 à 18 ans candidats ou subissant une amygdalectomie. Ce guide s'adresse à tous les intervenants incluant les pédiatres.

Cette mise à jour des lignes directrices s'est basée sur 26 nouvelles revues systématiques de la littérature et 13 nouveaux essais contrôlés randomisés.

Les objectifs principaux de ces directives multidisciplinaires était d'améliorer et optimiser la qualité de la prise en charge des enfants candidats à une amygdalectomie, et aussi de formuler des recommandations explicites et applicables pour les mettre en œuvre dans la pratique clinique.

Le groupe de mise à jour des lignes directrices a formulé de fortes recommandations sous forme d'énoncés clés d'action (key action statements) destinés aux cliniciens :

1. S'abstenir avec vigilance (Watchful waiting) pour les angines récurrentes s'il y a eu :
 - a. moins de 7 épisodes au cours de la dernière année
 - b. moins de 5 épisodes par an au cours des 2 dernières années.
 - c. ou <3 épisodes par an au cours des 3 dernières années.
2. Administrer une seule dose peropératoire de dexaméthasone par voie intraveineuse aux enfants qui subissent une amygdalectomie.
3. Préconiser l'ibuprofène, le paracétamol ou les deux à la fois pour le contrôle de la douleur après une amygdalectomie.

Le groupe de mise à jour des lignes directrices a aussi formulé des recommandations simples :

1. Evaluer l'enfant avec des angines à répétition pour agir sur les facteurs pouvant favoriser l'indication de l'amygdalectomie. Ces facteurs peuvent inclure, sans toutefois s'y limiter : multiples allergies / intolérance aux antibiotiques, PFAPA (fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite et adénite), ou antécédent de plus d'un épisode d'abcès périamygdalien.
2. Rechercher les comorbidités susceptibles de s'améliorer après une amygdalectomie chez les enfants présentant une hypertrophie amygdalienne et troubles respiratoires du sommeil, notamment un retard de croissance, des performances scolaires médiocres, l'énurésie, l'asthme et des troubles du comportement.
3. Indiquer une polysomnographie avant l'amygdalectomie, chez les enfants ayant des troubles respiratoires obstructifs du sommeil : s'ils sont âgés de moins de 2 ans ou s'ils présentent l'une des conditions suivantes:

obésité, Trisomie 21, anomalies cranio-faciales, troubles neuromusculaires, drépanocytose ou mucopolysaccharidoses.

4. Préconiser la polysomnographie avant l'amygdalectomie pour les troubles respiratoires obstructifs du sommeil chez les enfants pour lesquels l'indication de l'amygdalectomie n'est pas claire ou lorsqu'il existe une discordance entre l'examen physique et la gravité des symptômes rapportés.

5. Recommander une amygdalectomie chez les enfants présentant un syndrome d'apnée de sommeil documenté par la polysomnographie.

6. Expliquer que les troubles respiratoires obstructifs du sommeil peuvent persister ou récidiver après une amygdalectomie et peuvent nécessiter une prise en charge plus poussée.

7. Insister sur l'importance de la gestion de la douleur post-amygdalectomie dans le cadre du processus d'éducation péri opératoire et rappeler la nécessité d'anticiper, de réévaluer et de traiter correctement la douleur post opératoire.

8. Indiquer une surveillance hospitalière après l'amygdalectomie (au moins une nuit) si :

a. enfants âgés de moins de 3 ans

b. enfants ayant présenté une apnée obstructive du sommeil grave (indice d'apnée-hypopnée ≥ 10 événements obstructifs / heure, nadir de saturation en oxygène $< 80\%$, ou les deux).

9. Assurer un suivi adéquat des patients après une amygdalectomie et consigner dans le dossier médical la présence ou l'absence de saignement post-opératoire dans les 24 heures (saignement primaire) et après les 24 heures (saignement secondaire).

Le groupe de mise à jour des lignes directrices a formulé une forte recommandation contre 2 attitudes :

1. Les cliniciens ne doivent ni administrer ni prescrire d'antibiotiques systématiquement en péri opératoire à des enfants avant l'amygdalectomie.

2. Les cliniciens ne doivent ni administrer ni prescrire de la codéine, ni aucun médicament contenant de la codéine, après une amygdalectomie chez les enfants de moins de 12 ans.



Boiterie chez l'enfant. Quel est votre diagnostic ? Lameness in a child. Which is your diagnosis?

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

⁽¹⁾Service PUC :Pédiatrie Urgences et Consultations. Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Université de Tunis El Manar

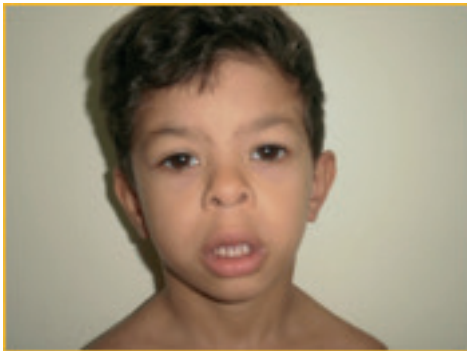
OBSERVATION :

Mohammed Hédi N, âgé de 4 ans et 10 mois est issu d'un mariage non consanguin. Il est né à terme avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine et un poids de naissance à 3450g. Il n'a aucun antécédent familial.

Il a consulté pour une boiterie droite évoluant depuis 2 jours sans fièvre, ni notion de traumatisme récent. Il a présenté 2 mois auparavant un épisode similaire avec une boiterie gauche traitée par des anti-inflammatoires. L'évolution était bonne au bout de 2 jours.

A l'examen : - Apyrétique à 37°C

- Poids : 13,4 Kg (-2 ; -3DS)
- Taille : 1 m (-1,5 DS)
- Visage triangulaire avec ensellure nasale associée à un philtrum long, des lèvres charnues et des joues pleines (Figure 1)



- Marche avec boiterie
- Flessum des genoux à 20° (Figure 2)



- Genou droit tuméfié sans signes inflammatoires locaux
- Pas de choc rotulien
- Mobilisation active et passive des genoux indolore
- Hanches libres
- TA = 11/6 à gauche et 10/6 à droite
- Souffle systolique aux 4 foyers, irradiant aux vaisseaux du cou, plus marqué au niveau du foyer mitral
- Fait des phrases simples
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités

Les examens complémentaires biologiques ont montré :

- NFS : GB = 9200/mm³ Hb = 12,4 g/dL Plaquettes = 365 000/mm³
- Vitesse de sédimentation = 30 mm à la 1ère heure
- CRP = 1
- ASLO = 300 U/L
- Sérologie de Wright : Négative
- Electrophorèse de l'hémoglobine : Profil normal (HbA2 = 1,9%)

Les examens radiologiques ont montré :

- Radiographie du thorax : Index cardio-thoracique = 0,55 avec un aspect en double contours à droite
- Radiographies des genoux et des hanches : lacune au niveau de l'épiphyse fémorale inférieure gauche
- Scintigraphie osseuse : absence d'anomalies scintigraphiques sur l'ensemble du squelette. Les lacunes fémorales épiphysaires inférieures sont sans traduction scintigraphique.

L'échocardiographie doppler a conclu à un rétrécissement aortique supra-valvulaire.

Question :

Quel est votre diagnostic ??

Boiterie chez l'enfant. Quel est votre diagnostic ? Lameness in a child. Which is your diagnosis?

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

⁽¹⁾ Service PUC : Pédiatrie Urgences et Consultations. Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Université de Tunis El Manar

OBSERVATION :

Mohammed Hédi N, âgé de 4 ans et 10 mois est issu d'un mariage non consanguin. Il est né à terme avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine et un poids de naissance à 3450g. Il n'a aucun antécédent familial.

Il a consulté pour une boiterie droite évoluant depuis 2 jours sans fièvre, ni notion de traumatisme récent. Il a présenté 2 mois auparavant un épisode similaire avec une boiterie gauche traitée par des anti-inflammatoires. L'évolution était bonne au bout de 2 jours.

A l'examen : - Apyrétique à 37°C

- Poids : 13,4 Kg (-2 ; -3DS)
- Taille : 1 m (-1,5 DS)
- Visage triangulaire avec ensellure nasale associée à un philtrum long, des lèvres charnues et des joues pleines
- Marche avec boiterie
- Flessum des genoux à 20°
- Genou droit tuméfié sans signes inflammatoires locaux
- Pas de choc rotulien
- Mobilisation active et passive des genoux indolore
- Hanches libres
- TA = 11/6 à gauche et 10/6 à droite
- Souffle systolique aux 4 foyers, irradiant aux vaisseaux du cou, plus marqué au niveau du foyer mitral
- Fait des phrases simples
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités

Les examens complémentaires biologiques ont montré :

- NFS : GB = 9200/mm³ Hb = 12,4 g/dL Plaquettes = 365 000/mm³
- Vitesse de sédimentation = 30 mm à la 1ère heure
- CRP = 1
- ASLO = 300 U/L
- Sérologie de Wright : Négative
- Electrophorèse de l'hémoglobine : Profil normal (HbA2 = 1,9%)

Les examens radiologiques ont montré :

- Radiographie du thorax : Index cardio-thoracique = 0,55 avec un aspect en double contours à droite

- Radiographies des genoux et des hanches : lacune au niveau de l'épiphyse fémorale inférieure gauche

- Scintigraphie osseuse : absence d'anomalies scintigraphiques sur l'ensemble du squelette. Les lacunes fémorales épiphysaires inférieures sont sans traduction scintigraphique.

L'échocardiographie doppler a conclu à un rétrécissement aortique supra-valvulaire.

DISCUSSION :

L'association des anomalies osseuses et cardiaques, la dysmorphie faciale et le retard du langage font penser à un **syndrome de Williams et Beuren (SWB)**.

Ce diagnostic a été confirmé par l'étude génétique qui a conclu à une délétion du locus ELN en 7q11.23 compatible avec ce syndrome.

Le SWB est un désordre multi systémique rare. Sa prévalence est de 1/7 500 à 1/20 000 [1]. L'anomalie génétique impliquée est une micro délétion située dans la région 7q11.23 [2]. Elle survient presque toujours de novo, ce qui explique le caractère habituellement sporadique de cette affection [3].

Le gène de l'élastine, présent en une seule copie, est impliqué dans l'atteinte cardiovasculaire et la dysmorphie telles qu'observées chez ce patient. Outre le gène de l'élastine, la délétion englobe au moins 28 autres gènes [4]. Le SWB est un syndrome des gènes contigus : le tableau clinique résulte de l'implication de plusieurs gènes, chacun pouvant être responsable d'une partie du phénotype.

Les enfants atteints de SWB présentent un visage très caractéristique tel qu'observé chez notre patient : racine du nez aplatie avec extrémité bulbueuse, grande bouche avec lèvre inférieure large et éversée, long philtrum, joues pleines, œdème périorbitaire, épicanthus et parfois des iris stellaires. Avec l'âge, le visage devient plus étroit, les traits plus grossiers et la perte du tissu sous-cutané peut conduire à un aspect décharné. Des agénésies de dents permanentes peuvent concerner 40,5 % des enfants.

Les anomalies cardiovasculaires sont présentes chez 75 % des patients atteints de SWB. Les anomalies caractéristiques sont la sténose aortique su-

pra-valvulaire (SASV) et les sténoses des branches de l'artère pulmonaire. Une atteinte au niveau cardiaque, avec des valves aortiques ou mitrales défectueuses, des défauts septaux ou une tétralogie de Fallot peuvent être diagnostiqués dès l'enfance [5]. Notre patient présente un rétrécissement aortique supra valvulaire.

L'HTA peut se voir chez 50 % des enfants ayant un SWB. Elle résulte parfois de sténoses de l'artère rénale mais reste souvent inexplicquée [5,6]. Notre patient a une tension artérielle normale.

En l'absence de cardiopathie à révélation précoce, l'échographie cardiaque doit être réalisée systématiquement lors du diagnostic de SWB, le plus souvent entre 3 et 6 ans au moment de la scolarisation en maternelle, en raison du retard psychomoteur. La tension artérielle doit être mesurée systématiquement.

Les anomalies ophtalmologiques ont été décrites chez 40 % des enfants atteints de SWB. Elles doivent être recherchées systématiquement. Il s'agit le plus souvent de strabisme ou des troubles de la réfraction. Notre patient en est indemne.

Sur le plan staturo-pondéral, les enfants suivis pour SWB ont souvent un retard de croissance avec une taille moyenne adulte de 159 cm chez les hommes et 147 cm chez les femmes [7]. Notre patient ne présentait pas de retard statural.

La puberté doit être surveillée pour dépister une éventuelle puberté précoce. Etant donné le profil psychologique particulier de ces enfants, un blocage de cette puberté peut être indiqué.

Sur le plan rénal, les malformations néphro-urologiques sont plus fréquentes chez les enfants atteints de SWB [8]. Elles doivent être dépistées systématiquement par une échographie rénale. La calcémie et la fonction rénale doivent être surveillées régulièrement étant donné la fréquence de l'hypercalcémie et le risque conséquent de néphrocalcinose. Notre patient en est indemne (calcémie=2,32 mmol/L, échographie rénale : Normale).

Sur le plan endocrinien, l'hypothyroïdie, bien que peu fréquente [9], a été décrite chez les enfants avec un SWB. Elle doit être recherchée par un dosage régulier des taux sanguins de la FT4 et la TSH. Notre patient a un bilan thyroïdien normal.

Sur le plan squelettique, les patients présentent souvent une attitude corporelle caractéristique avec les épaules tombantes, une hyperlordose lombaire et un flessum des hanches et des genoux. Une scoliose peut survenir dans 17% des cas, une ankylose des grosses articulations dans 15 % des cas, une synostose radio cubitale dans 10 % des cas et une luxation récidivante des rotules dans 5 % des cas [8]. Les épaules tombantes, le flessum des genoux et l'hyperlordose sont retrouvés chez notre patient.

Le profil neuropsychologique des enfants atteints de SWB est spécifique. Il est caractérisé par une dissociation cognition/langage. Les capacités visuospatiales sont déficitaires. En effet, ces patients

perçoivent correctement l'orientation spatiale d'un élément mais plus difficilement ses relations avec les autres [10, 11,12]. A l'opposé, le langage est souvent préservé. Notre patient présente un retard du langage

Sur le plan social, Ces enfants ont du mal à interagir avec les enfants de leur âge et préfèrent rechercher la compagnie des adultes avec lesquels ils sont très liants [8,12]. Malgré une grande sociabilité, les enfants avec un SWB présentent des troubles émotionnels. Ils ont tendance à avoir des obsessions envers certains objets ou certaines personnes. Ils manifestent rarement de l'agressivité. À l'adolescence, ils peuvent développer un syndrome dépressif.

Le diagnostic anténatal est possible [13]. Cependant, Les anomalies échographiques sont moins évidentes que pour les autres syndromes malformatifs. Ceci prouve l'intérêt des nouvelles techniques d'analyse cytogénétique.

CONCLUSION :

Le diagnostic du SWB est rare mais de diagnostic facile quand on y sait y penser. Notre observation réunit les signes cliniques du SWB associant la dysmorphie caractéristique, les anomalies cardiaques et le profil psychologique particulier. Nous rapportons toutefois des atteintes moins fréquentes qui peuvent être la porte d'entrée dans la maladie telles que des anomalies squelettiques, motif de consultation de notre patient.

RÉFÉRENCES :

- [1] Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Apr;66(7):1178-97.
- [2] Dutra RL, Pieri Pde C, Teixeira AC, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Detection of deletions at 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome by polymorphic markers. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):959-64
- [3] Lowery MC, Morris CA, Ewart A, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995;57:49-53.
- [4] Micale L, Fusco C, Augello B, et al. Williams-Beuren syndrome TRIM50 encodes an E3 ubiquitin ligase. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1038-49
- [5] Eronen M, Peippo M, Hiiippala A, et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 2002;39:554-8.
- [6] Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131:255-64

- [7] Martin ND, Smith WR, Cole TJ, et al. New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:598–601
- [8] A. Lacroix¹, M. Pezet, A. Capel, D. Bonnet, M. Hennequin, M.-P. Jacob, G. Bricca, D. Couet, G. Faury, J. Bernicot, B. Gilbert-Dussardier : Le syndrome de Williams-Beuren : une approche pluridisciplinaire. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:273–282
- [9] Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC, et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr* 2007;150:62–5.
- [10] Farran EK, Jarrold C, et Gathercole SE. Block design performance in the Williams syndrome phenotype: a problem with mental imagery? *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:719–28.
- [11] Jordan H, Reiss JE, Hoffman JE, et al. Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychol Sci* 2002;13:162–7.
- [12] Brock J. Language abilities in Williams syndrome: a critical review. *Dev Psychopathol* 2007;19:97–127.
- [13] Thomas Popowski, MD; François Vialard, PharmD, PhD; Brigitte Leroy, MD; Jean Philippe Bault, MD; Denise Molina-Gomes, MD, PhD. Williams-Beuren syndrome: the prenatal phenotype. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* December 2011

Revue Maghrébine de Pédiatrie

Instructions aux auteurs : Edition de janvier 2016

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

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

Règles de publication :

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

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

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

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

Soumission du manuscrit :

Par email : cnejia.pers@gmail.com

Joindre en pièces attachées :

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

Présentation générale des articles:

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

Le manuscrit se compose des éléments décrits ci-dessous :

Page de titre : elle doit comporter ;

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

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

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

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

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

Résumé et mots clés :

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

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

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

Recommandations pour la pratique clinique :

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

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

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

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

Premier article : question

Deuxième article : réponse

Mise au point : 18 pages et 50 références

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

Références :

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

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

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

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

Exemples de références :

Article de périodique classique :

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

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

Ouvrage :

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

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

Chapitre issu d'un ouvrage collectif :

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

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

Conférence de consensus ou une recommandation

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

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

Référence consultable sous format électronique:

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

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

Tableaux :

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

Illustrations :

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

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

Abréviations :

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

Ethique :

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

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

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

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



الجمعية التونسية لطب الأطفال
Société Tunisienne de Pédiatrie



