



Revue Maghrébine de

Pédiatrie

المجلة المغاربية لطب الأطفال

Numéro 40 | Revue Trimestrielle | Octobre / Décembre 2025

- **Articles originaux**

Exposition aux écrans chez les enfants hospitalisés : étude observationnelle

- **Faits Cliniques**

- **Cas du jour**



Revue Maghrébine de
Pédiatrie
المجلة المغاربية لطب الأطفال

Comité éditorial / Editorial Board

Rédactrice en chef / Editor-in-Chief

Farah Thabet, Monastir, Tunisia

Rédactrice adjointe / Associate Editor

Sana Kmiha, Sfax, Tunisia

Comité de rédaction / Editorial Board

Khaled Menif, Tunis, Tunisia

Lamia Boughammoura, Sousse, Tunisia

Nadia Siala, Tunis, Tunisia

Zohra Fitouri, Tunis, Tunisia

Emira Ben Hamida, Tunis, Tunisia

Olfa Bouyahia, Tunis, Tunisia

Jihen Bouguila, Sousse, Tunisie

Chokri Chouchane, Monastir, Tunisie

Selma Ben Ameer, Sfax, Tunisie

Habib Besbes, Monastir, Tunisia

Meriem Sidat, Nouakchott, Mauritania

Asmahan Laadjouze, Alger, Algeria

Olivier Claris, Lyon, France

Mehdi Oualha, Paris, France

Nozha Dini, Casablanca, Maroc

Email Secrétariat de la rédaction/ Editorial Office

Email: contact@rev-magh-ped.tn

Site de la revue Maghrébine de Pédiatrie/ website :

<https://www.stpediatrie.tn/fr/14/revue-maghrebine-de-pediatrie>

Lien de soumission en ligne/ Submission link:

<http://www.rev-magh-ped.tn/>

Périodicité de la revue/ journal publication frequency:

Trimestrielle / Quarterly

Conception et réalisation/ Conception : OREA

Hébergement/ Hosting : OXABOX

ISSN : 0330-7611

Sommaire / Table of Contents

Articles originaux / original articles

Exposition aux écrans chez les enfants hospitalisés : Étude observationnelle	14
<i>Ben Ahmed. S, Amdouni. R, Farhat. R, Jbebli. E, Haddad. S, Fedhila. F, Rhayem. S, Fitouri. Z, Khemiri. M</i>	

Infections liées aux cathéters centraux en réanimation pédiatrique : incidence et facteurs associés	19
---	----

Harbi. A, Ajmi. H, Ben Saad. O, Mokni. H, Hannachi. S, Nouir. S, Mabrouk. S, Chemli. J

L'allergie aux protéines du lait de vache : difficultés de prise en charge à long terme des formes persistantes	29
---	----

Bel Hadj. I, Mdaini. J, Trabelsi. E, Jerbi. B, Hamouda. S, Trabelsi. I, Bousetta. K

Faits Cliniques / Case report

Manifestations multisystémiques et analyse génétique chez un enfant atteint du syndrome cardio-facio-cutané	36
---	----

Amdouni. R, Zairi. R, Ben Ahmed. S, Farhat. R, Jbebli. E, Rehayem. S, Khemiri. M, Haddad. S

Cas du jour / Case of the day

Headache and Visual Symptoms in a Child	43
---	----

Tabarki. B

Exposition aux écrans chez les enfants hospitalisés : Étude observationnelle

Screen media use in hospitalized children : a prospective observational study

**Ben Ahmed S^(1,2), Amdouni R^(1,2), Farhat R^(1,2), Jbebli E^(1,2), Haddad S^(1,2),
Fedhila F^(1,2), Rhayem S^(1,2), Fitouri Z^(1,3), Khemiri M^(1,2)**

⁽¹⁾ University of Tunis El Manar, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis, Tunisia.

⁽²⁾ Béchir Hamza Children's Hospital of Tunis, Children's Medicine Department A, Tunis, Tunisia

⁽³⁾ Béchir Hamza Children's Hospital of Tunis, Children's Medicine Department D, Tunis, Tunisia

RESUME

Introduction : L'utilisation des écrans chez les enfants hospitalisés constitue un phénomène en nette augmentation, fréquemment observé dans les services de pédiatrie. Toutefois, les données relatives aux caractéristiques de cette utilisation demeurent limitées.

Objectif : Identifier les facteurs associés à l'exposition aux écrans chez les enfants hospitalisés en pédiatrie.

Méthodes : Étude observationnelle, transversale menée aux services de médecine infantile A et D de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis.

Résultats : Soixante-deux enfants ont été exposés aux écrans soit une fréquence hospitalière de 17%. Tous les enfants étaient déjà exposés aux écrans avant leur admission à l'hôpital avec un âge moyen d'exposition de 18,95 mois $\pm$ 13,043 mois [4 mois–53 mois]. Le temps passé devant les écrans était dans la majorité des cas de deux heures par jour (60%). 39% des malades étaient exposés aux écrans lors des soins médicaux. Dans 61% des cas, l'enfant était accompagné par sa mère lors de l'exposition de manière interactive. Un changement de comportement a été noté dans 50% des cas. L'impact positif de l'exposition aux écrans a été rapporté dans 74% des cas. Le jeune âge maternel, la primiparité et le fait d'avoir un premier enfant étaient associées à une exposition précoce aux écrans. Les mères plus âgées adoptaient plus volontiers une approche interactive lors de l'exposition de leurs enfants aux écrans. L'horaire d'exposition aux écrans à midi était significativement associé à l'agressivité accrue de l'enfant tandis que l'exposition le soir avant le coucher était associée à son apaisement.

Conclusion : Les jeunes mères, primipares, ainsi que celles ayant un enfant aîné de la fratrie, étaient plus fréquemment associées à une introduction précoce des écrans. À l'inverse, les mères plus âgées adoptaient plus volontiers une approche interactive lors de l'exposition de leurs enfants aux écrans. Par ailleurs, le moment de l'exposition influençait le comportement de l'enfant en milieu hospitalier.

Mots clés : Enfants hospitalisés, Médias, Temps d'écran

ABSTRACT

Introduction : Screen use among hospitalized children is a rapidly increasing phenomenon, frequently observed in pediatric wards. However, data regarding the characteristics of this use remain limited..

Objective : To identify factors associated with screen exposure among hospitalized children in pediatric wards.

Methods : A cross-sectional observational study was conducted in the pediatric medicine wards A and D of the Béchir Hamza Children's Hospital in Tunis.

Results: Sixty-two children were exposed to screens, representing a hospital frequency of 17%. All children had already been exposed to screens before their hospital admission, with a mean age of exposure of 18.95 months $\pm$ 13.043 months [4 months–53 months]. The time spent in front of screens was, in most cases, two hours per day (60%). 39% of patients were exposed to screens during medical care. In 61% of cases, the child was accom-

Auteur Correspondant :

Dr Sarra Ben Ahmed

sarrabenahmed21@gmail.com

panied by their mother during the exposure in an interactive manner. A change in behavior was noted in 50% of cases. The positive impact of screen exposure was reported in 74% of cases. Young mothers, first-time mothers, and firstborn mothers were associated with early screen exposure. Older mothers were more likely to adopt an interactive approach when exposing their children to screens. Screen exposure at midday was significantly associated with increased aggression in the child, while exposure in the evening before bedtime was associated with calmer children.

Conclusion: Young mothers, first-time mothers, and those with an older sibling were more frequently associated with early screen time. Conversely, older mothers were more likely to adopt an interactive approach when exposing their children to screens. Furthermore, the timing of screen time influenced the child's behavior in the hospital setting

Keywords: Hospitalized children, Media, Screen time

INTRODUCTION

L'exposition aux écrans chez les jeunes enfants est en constante augmentation. En France, près de 58 % des enfants de moins de cinq ans y sont exposés [1], avec des effets délétères décrits sur le développement cognitif, le comportement et la santé à long terme [2]. Si cette problématique a été largement étudiée en milieu familial, les données concernant les enfants hospitalisés restent limitées. Les recommandations internationales soulignent l'importance de limiter l'exposition aux écrans chez les jeunes enfants et de privilégier une utilisation encadrée et interactive [2]. Néanmoins, ces recommandations restent difficiles à appliquer en intra-hospitalier, où la maladie, la douleur et l'environnement inhabituel peuvent modifier les pratiques parentales. Les données issues de publications tunisiennes concernant ce sujet sont rares.

Dans ce contexte, les objectifs de notre travail étaient de décrire les modalités d'exposition aux écrans chez les enfants hospitalisés, d'identifier l'impact comportemental ainsi que les facteurs associés à cette exposition.

PATIENTS ET METHODES

Une étude observationnelle et transversale a été menée. Le recrutement et le recueil des données ont été réalisés sur une période de deux mois (du 31 Janvier au 31 Mars 2025) au sein des services de médecine infantile A et D de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis.

Ont été inclus tous les enfants âgés de moins de six ans, hospitalisés dans les services suscités et exposés aux écrans lors de leur hospitalisation.

Ont été exclus les enfants instables ou en état grave, ainsi que les enfants hospitalisés seuls.

Collecte des données :

L'enquêteur, médecin membre de l'équipe soignante, était chargé d'identifier les enfants éligibles après 48 heures d'observation.

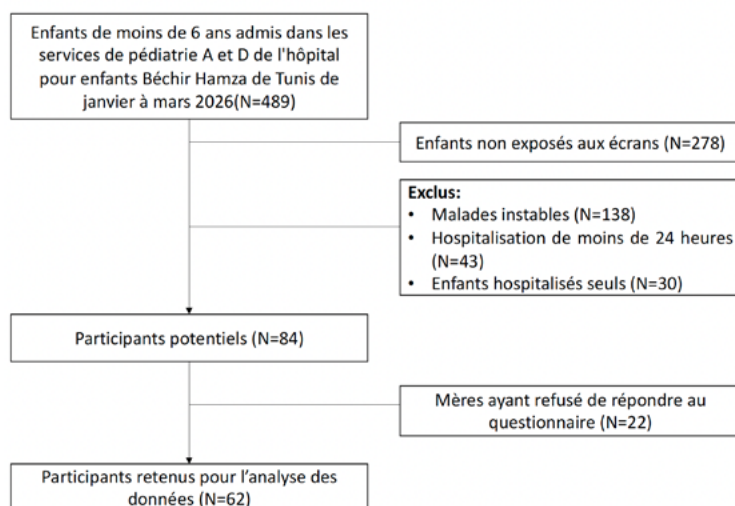
Les données ont été recueillies auprès des mères des patients un à deux jours avant la sortie. Un questionnaire spécifiquement conçu pour l'étude a été hétéro-administré par un enquêteur aux mères d'enfants hospitalisés. Initialement rédigé en français, il a été traduit en dialecte tunisien afin d'en faciliter la compréhension.

Une phase de pré-test a été réalisée auprès de dix mères hospitalisées avec leurs enfants, avant le début de l'enquête, afin de valider le questionnaire et d'identifier d'éventuelles ambiguïtés ou difficultés de compréhension des questions.

Le questionnaire a été élaboré spécifiquement pour l'étude, et constitue un outil original, sans recours à des questionnaires préexistants. Il comprenait des questions fermées et ouvertes portant sur : l'âge de début d'exposition aux écrans, les motifs, la durée et les horaires d'exposition, le type d'interface utilisée, la nature des contenus visionnés, l'interaction parent-enfant lors de l'exposition, les éventuels changements comportementaux observés ainsi que les effets bénéfiques perçus.

Les caractéristiques socio-démographiques des enfants, les variables liées à l'hospitalisation, y compris le diagnostic principal et la durée de l'hospitalisation ont été obtenues à partir des dossiers médicaux. Le flux de recrutement des participants est présenté dans la figure 1.

Figure 1 : Diagramme de flux des enfants inclus



Définitions des concepts :

Exposition aux écrans : Correspond à l'ensemble des interactions passives ou actives avec des supports numériques audiovisuels, mesurée en termes de durée, fréquence, contenu et contexte d'utilisation, susceptibles d'influencer le développement cognitif, langagier, comportemental et socio-émotionnel [3].

Exposition précoce aux écrans : En 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé de ne pas exposer les enfants aux écrans avant l'âge de deux ans et de limiter le temps d'écran à une heure par jour maximum pour les enfants âgés de deux à cinq ans [3].

Changement de comportement : Le changement de comportement associé à l'exposition aux écrans se réfère à toute modification observable ou rapportée du comportement de l'enfant [4,5]. Dans le questionnaire, cette variable a été évaluée à travers une question à choix multiples, comprenant : agressivité, troubles du sommeil, déficit de concentration, agitation, pleurs et altérations des interactions sociales.

Impact positif de l'exposition aux écrans : L'impact positif de l'exposition aux écrans se définit comme toute modification bénéfique du comportement ou du développement de l'enfant [6]. Dans le questionnaire, cette variable a été évaluée à travers une question à choix multiples, comprenant : amélioration de l'attention, de la communication ou des interactions sociales, de l'appétit et diminution de l'anxiété et de l'agitation.

Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 27.0. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé des moyennes et des écarts type avec détermination des valeurs extrêmes. Pour les variables qualitatives, nous avons déterminé les pourcentages relatifs à chaque catégorie. La comparaison des moyennes a été faite par le test t de Student et celle des pourcentages par le test de khi deux. Les corrélations entre les différents paramètres ont été évaluées par le test de corrélation de Pearson. Un seuil de significativité de $p < 0,05$ a été retenu.

Considérations éthiques :

L'étude a été conduite conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki.

L'approbation a été obtenue auprès du Comité d'éthique local (N°7 /2026) et un consentement éclairé oral a été obtenu auprès de tous les parents ou tuteurs avant la participation à l'étude.

RESULTATS

Soixante-deux enfants ont été colligés. Le nombre total d'enfants hospitalisés âgés de moins de six ans était de 489 entre les deux services durant la période d'étude. Le nombre d'enfants éligibles était de 84 (figure 1) soit une fréquence d'exposition de 17% (84/489).

L'âge moyen des enfants hospitalisés était de 43,16 mois $\pm 15,519$ mois [12-72mois]. Le sex-ratio était de 0,87. La majorité des enfants exposés ($n=60$) présentaient un développement psychomoteur normal. Les pathologies aiguës constituaient le principal motif d'admission, avec une durée d'hospitalisation inférieure à sept jours dans 92 % des cas ($n=57$).

Tous les enfants étaient déjà exposés aux écrans avant leur admission à l'hôpital avec un âge moyen de début d'exposition de 18,95 mois $\pm 13,043$ mois [4 mois-53 mois].

Le motif d'exposition le plus fréquemment rapporté était l'apaisement de l'enfant dans 65% des cas ($n=40$), suivi du divertissement dans 31% des cas ($n=19$) et du maintien du lien familial dans 4% des cas ($n=3$). Le temps passé devant les écrans était dans la plupart des cas d'environ deux heures (60% ; $n=37$). Aucun enfant n'aurait été exposé plus de trois heures. Le temps d'exposition était plus prolongé à domicile qu'à l'hôpital dans 71% des cas ($n=44$) avec un temps moyen supplémentaire de 33 minutes $\pm 12,23$ minutes [10 minutes-1 heure].

L'interface la plus utilisée à l'hôpital était le téléphone (100%), suivi par les tablettes (6%) ($n=4$). La plupart des enfants hospitalisés était exposé aux écrans les matinées (87% ; $n=54$) et avant le coucher (66% ; $n=41$). Les mères n'ont rapporté aucune exposition l'après-midi, horaire habituel des visites des parents et de l'activité des salles de jeux.

Les enfants étaient exposés aux écrans lors des soins médicaux dans 39% des cas ($n=24$), essentiellement lors de la pose de voie d'abord. Les émissions les plus fréquemment regardées étaient les dessins animés dans 95% des cas ($n=59$), suivies par les jeux dans 77% des cas ($n=48$).

Dans 61% des cas ($n=38$), l'enfant était accompagné par sa mère de manière interactive lors de l'exposition aux écrans.

Un changement de comportement a été rapporté par les mères dans 50% des cas ($n=31$) se manifestant principalement par une agressivité dans 40% des cas ($n=25$), un manque de concentration dans 10% des cas ($n=6$) et des troubles de sommeil dans 8% des cas ($n=5$).

Des effets perçus comme favorables ont été rapportés dans 74 % des cas ($n=46$), se traduisant principalement par une diminution de l'anxiété (48 % ; $n=30$) et de l'agitation (32 % ; $n=20$). Par ailleurs, un seul parent a rapporté l'apaisement de son enfant grâce aux écrans lors des prélèvements sanguins.

Le personnel soignant est intervenu de manière dissuasive dans 8 % des cas ($n=5$) lors de la constatation de l'exposition invoquant principalement une baisse de l'acuité visuelle dans 3% des cas ($n=2$), un manque de concentration dans 2% des cas ($n=1$) et des troubles de l'humeur dans 3% des cas ($n=2$).

Les facteurs associés à l'exposition précoce des enfants aux écrans étaient l'âge jeune des mères ($p=0,0048$), la primiparité ($p=0,023$) et le premier rang dans la fratrie ($p=0,04$). Les mères plus âgées Le jeune âge maternel, la primiparité et le fait d'avoir

un premier enfant aux écrans ($p = 0,004$). L'horaire d'exposition aux écrans à midi était significativement associé à une augmentation de l'agressivité chez l'enfant ($p=0,004$), tandis que l'exposition en soirée avant le coucher était associée à un effet apaisant ($p=0,012$).

DISCUSSION

Dans notre étude, 62 enfants étaient exposés aux écrans, soit une fréquence hospitalière de 17 %. Tous ont été exposés avant l'hospitalisation, avec un âge moyen de début de $18,95 \pm 13,04$ mois et une durée quotidienne d'environ deux heures. L'exposition précoce était significativement associée au jeune âge maternel, à la primiparité et au statut d'aîné, tandis que les mères plus âgées adoptaient plus volontiers une approche interactive lors de l'usage des écrans. Le moment de l'exposition semblait également influencer le comportement des enfants : une exposition à midi était corrélée à une augmentation de l'agressivité, tandis qu'une exposition en soirée avant le coucher avait un effet apaisant. Ces observations s'inscrivent dans le cadre des interactions complexes entre les pratiques parentales, l'âge des parents et le développement comportemental de l'enfant, en accord avec la littérature existante [1,2].

La durée moyenne d'exposition observée dans notre cohorte (environ 2 heures/jour) concorde avec plusieurs études antérieures [7,8]. Cependant, certains auteurs comme Chaiseksamphan O et al. en Thaïlande, ont rapporté des durées plus élevées (environ 6 heures/jour) [9], probablement en lien avec des différences organisationnelles, structurelles et culturelles. Contrairement à la littérature suggérant un usage plus élevé à l'hôpital [7,8], notre étude a noté que 71 % des enfants passaient plus de temps devant les écrans à domicile, avec une moyenne supplémentaire de 33 minutes, possiblement liée à une supervision parentale plus étroite durant l'hospitalisation et à la perturbation des routines habituelles.

L'interaction parent-enfant et le co-visionnage apparaissent comme des facteurs protecteurs, limitant le temps d'exposition et favorisant le choix de contenus adaptés [10,11]. Dans notre étude, les mères plus âgées étaient davantage enclines à adopter cette approche, probablement en raison de leur expérience et de leur connaissance du développement de l'enfant.

Par ailleurs, l'exposition à différents moments de la journée a semblé influencer le comportement : le visionnage à midi augmentait l'agressivité, tandis que l'exposition en soirée favorisait un apaisement transitoire. Ces effets doivent néanmoins être encadrés, car une exposition prolongée en soirée peut perturber le sommeil [12].

Enfin, bien que les parents aient tendance à sous-estimer les effets cognitifs et comportementaux des écrans [13,14], la moitié des mères de notre cohorte ont rapporté des modifications comportementales, principalement une augmentation de l'agressivité. L'hospitalisation elle-même reste un facteur de

stress important. Cependant, l'usage raisonné des écrans peut représenter un outil efficace de distraction, réduisant douleur et anxiété lors des soins [15-17]. Seuls 8 % des soignants de notre étude sont intervenus dans la gestion de l'usage des écrans, soulignant le besoin de formation et de politiques institutionnelles adaptées, surtout lors d'hospitalisations prolongées.

Limites de l'étude :

Cette étude présente certaines limites, notamment un effectif restreint, limitant la représentativité des résultats, ainsi que le caractère hétéro-administré du questionnaire, susceptible d'influencer les réponses. Les données recueillies auprès d'un seul répondant peuvent toutefois comporter un biais de rappel et de désirabilité sociale. L'absence de groupe comparatif non exposé et le design transversal empêchent par ailleurs d'établir une relation de causalité entre l'exposition aux écrans et les résultats observés. Une étude multicentrique serait nécessaire pour généraliser ces observations.

CONCLUSION

L'exposition aux écrans chez les enfants de moins de six ans hospitalisés débute tôt, avec une durée quotidienne d'environ deux heures. Les facteurs associés à une exposition précoce sont le jeune âge maternel, la primiparité et le statut d'aîné, tandis que les mères plus âgées adoptent une approche interactive. Le moment de l'exposition influence le comportement, l'usage à midi favorise l'agressivité et celui en soirée confère de l'apaisement à l'enfant. Ces résultats soulignent la nécessité d'un encadrement parental et du personnel soignant pour un usage raisonné des écrans en milieu hospitalier.

Conflicts of interest and funding :

None

REFERENCES :

- [1] Boughzala Y. État des lieux des raisons de l'exposition aux écrans chez les enfants de moins de 3 ans [Thèse de médecine]. Paris : Santé Sorbonne Université ; 2023.
- [2] Pagani LS, Fitzpatrick C, Barnett TA, Dubow E. Prospective associations between early childhood television exposure and academic, psychosocial, and physical well-being by middle childhood. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010 May;164(5):425-31.
- [3] World Health Organization. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. Geneva: World Health Organization; 2019.
- [4] Christakis DA, Zimmerman FJ, DiGiuseppe DL, McCarty CA. Early television exposure and subsequent attentional problems in children. Pediatrics. 2004;113(4):708-13.
- [5] Madigan S, Browne D, Racine N, Mori C, Tough S. Association between screen time and children's

performance on a developmental screening test. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):244-50.

- [6] Radesky JS, Christakis DA. Increased screen time: implications for early childhood development and behavior. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(5):827-39.
- [7] Byrne RO, Terranova CO, Trost SG. Measurement of screen time among young children aged 0–6 years: a systematic review. *Obes Rev.* 2021 Aug;22(8):e13260.
- [8] Garrison ML, Liekweg K, Christakis D. Media use and child sleep: the impact of content, timing, and environment. *Pediatrics.* 2011 Jul;128(1):29-35.
- [9] Chaiseksamphan O, Chonchaiya W. Screen media use in hospitalized children: a prospective observational study. *Eur J Pediatr.* 2022 Jun;181(6):2357-66.
- [10] Hawkey E. Media use in childhood: evidence-based recommendations for caregivers [Internet]. American Psychological Association; 2019. Disponible sur : <https://www.mdpi.com/2414-4088/7/5/52> [consulté le 28 avr 2025].
- [11] Tisseron S. Psychanalyse de l'image. Des premiers traits au virtuel. 2e éd. Dumond ; 2005.
- [12] Staples AD, Hoyniak C, McQuillan ME, Molfese V, Bates JE. Screen use before bedtime: consequences for nighttime sleep in young children. *Infant Behav Dev.* 2021 Feb;62:101522.
- [13] Ponti M. Les médias numériques : la promotion d'une saine utilisation des écrans chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents [Internet]. Société Canadienne de pédiatrie. Disponible sur : <https://www.cps.ca/fr/documents/position/les-medias-numeriques> [consulté le 29 avr 2025].
- [14] Gannouni A, Fadhlou H, Ammar S. Usage des écrans chez les enfants en Tunisie : perceptions des mères. *J Pediatr Health.* 2018;14(3):45-52.
- [15] Eijlers R, Utens EMWJ, Staals LM, de Nijs PFA, Berghmans JM, Wijnen RMH, et al. Systematic review and meta-analysis of virtual reality in pediatrics: effects on pain and anxiety. *Anesth Analg.* 2019 May 23;129(5):1344-53.
- [16] Laffaille C, Beauchet Filleau M, Gatterre P. Des tablettes tactiles pour soulager la douleur aux urgences pédiatriques. *Arch Pediatr.* 2014;21(3):26-9.
- [17] Nange E. La perspective des professionnels pédiatriques sur les interactions parents-enfants autour des écrans [Mémoire : Sciences de la santé]. Louvain : Université catholique de Louvain ; 2022.

Infections liées aux cathéters centraux en réanimation pédiatrique: incidence et facteurs associées

Catheter-Related Bloodstream Infection in the Pediatric Intensive Care Unit: Incidence and Associated Factors

Harbi. A ^(1,2), Ajmi. H ^(1,2), Ben Saad. O ⁽¹⁾, Mokni. H ^(1,2), Hannachi. S ^(1,2)
Nouir. S ^(1,2), Mabrouk. S ^(1,2), Chemli. J ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Sousse, Faculté de Médecine de Sousse, 4002, Sousse, Tunisie

⁽²⁾ Hôpital universitaire Sahloul, Service de pédiatrie, 4011, Sousse, Tunisie

RESUME

Introduction : Un accès veineux fiable est indispensable à la prise en charge des patients hospitalisés en unité de soins intensifs pédiatriques (USIP). Le recours aux cathéters veineux centraux (CVC), bien que fréquent, expose à des complications potentiellement graves, en particulier les infections liées aux cathéters centraux (ILC). L'objectif de cette étude était d'évaluer la survenue, l'incidence et les facteurs associés aux ILC chez les enfants hospitalisés en USIP.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective menée en USIP entre janvier 2022 et février 2024. Tous les enfants ayant bénéficié de la pose d'un CVC et dont la durée de maintien du cathéter dépassait 48 heures ont été inclus. Les cathéters veineux centraux comprenaient des cathéters tunnés (Broviac®) et des cathéters non tunnés insérés par les voies jugulaire interne, sous-clavière et fémorale. Les cathéters centraux insérés par voie périphérique (PICC lines) ainsi que les cathéters de type Jonathon ont été exclus de l'étude. Les données cliniques et évolutives ont été recueillies de manière systématique afin d'analyser les ILC.

Résultats : Au total, 85 cathéters veineux centraux ont été posés chez 70 enfants au cours de la période d'étude. Le taux d'incidence ILC était de 7.6 pour 1000 jours-CVC. Les analyses univariées ont identifié plusieurs facteurs significativement associés à la survenue des ILC, notamment la thrombose associée au cathéter.

Conclusion : Les infections liées aux cathéters veineux centraux représentent une complication fréquente et sévère en USIP. L'identification de facteurs associés aux ILC souligne la nécessité de renforcer les mesures de prévention, d'optimiser les protocoles de gestion des cathéters et d'assurer une détection précoce des complications.

Mots clés : infections liées aux cathéters centraux, cathéters veineux centraux, unités de soins intensifs pédiatriques, facteurs associés

ABSTRACT

Introduction : Reliable venous access is essential for patients hospitalized in pediatric intensive care units (PICUs). However, the use of central venous catheters (CVCs) is associated with a substantial risk of serious complications, particularly catheter-related bloodstream infections (CRBSIs). The objective of this study was to evaluate the occurrence, incidence, and factors associated with CRBSIs in children hospitalized in PICU.

Patients and Methods : We conducted a prospective study in a PICU between January 2022 and February 2024. All children who required CVC insertion with a catheter dwell time exceeding 48 hours were included. CVCs included tunneled catheters (Broviac®) and non-tunneled catheters inserted via the internal jugular, subclavian, or femoral veins. Peripherally inserted central catheters (PICC lines) and Jonathon catheters were excluded from the study. Clinical and catheter-related data were collected to assess the incidence of CRBSIs and identify associated factors.

Auteur Correspondant :

Doctor Azza Harbi

Email: azzaharbib@gmail.com

Results: During the study period, 85 CVCs were inserted in 70 children. All included catheters remained in place for more than 48 hours. The incidence density of CRBSIs was 7.6 per 1000 CVC-days. Univariate analyses identified several factors significantly associated with the occurrence of CRBSIs, including catheter-associated thrombosis.

Conclusion : CVC-related complications, particularly CRBSIs, remain frequent in the PICU setting. Identifying factors associated with CRBSIs highlights the need for reinforced preventive measures, strict catheter management protocols, and early detection of catheter-related complications.

Keywords : catheter-related bloodstream infections, central venous catheters, pediatric intensive care units, associated factors

INTRODUCTION

The placement of central venous catheters (CVCs) has become a common procedure in pediatric intensive care. These catheters are used for various indications, but they are not without risk. Catheter-related bloodstream infections (CRBSI) are the leading cause of healthcare-associated infections in pediatric intensive care units (PICUs) and contribute to significant morbidity and mortality. This study aimed to describe the characteristics of CRBSIs in children hospitalized in the PICU and to identify associated factors.

PATIENTS ET MÉTHODES

Study Design and Setting:

We conducted a prospective observational study over a 26-month period (January 2022 to February 2024) in the PICU of the University Hospital of Sousse, Tunisia.

Study Population: All children hospitalized in the PICU who required placement of a CVC and whose catheter remained in situ for more than 48 hours were eligible for inclusion. CVCs inserted exclusively for hemodialysis, peripherally inserted central catheters (PICCs), and implantable venous ports were excluded. Although this approach may introduce clustering bias, the limited sample size precluded more complex modeling. Although multiple catheters could be inserted in the same patient. For patients who received more than one CVC during the study period, each catheter episode was analyzed separately.

Data Collection: For each catheter insertion, a standardized data collection form was completed, including:

- Demographic characteristics (age, sex),
- Primary diagnosis at PICU admission,
- Indications for CVC insertion,
- CVC characteristics (insertion site, side, type of catheter),
- Duration of catheterization,
- Use of vasoactive drugs and mechanical ventilation,
- Occurrence of infectious and thrombotic complications,
- Outcomes (catheter removal, death). Patients were monitored daily from the time of catheter insertion until 48 hours after catheter removal for clinical or biological signs of infection.

Definitions

Catheter-related bloodstream infection was defined according to the French Society of Intensive Care Medicine (SRLF) criteria as one of the following:

- Isolation of the same microorganism from a peripheral blood culture and from a catheter tip culture $\geq 10^3$ CFU/mL, or
- Positive peripheral and central blood cultures with: a quantitative central/peripheral blood culture ratio >5 , or a differential time to positivity >2 hours in favor of the central blood culture.

Catheter-related local infection without bacteremia was defined by a catheter tip culture $\geq 10^3$ CFU/mL associated with local signs of infection at the insertion site (purulence or tunnelitis) with resolution of clinical signs within 48 hours after catheter removal.

Outcome measures: The primary outcome was the occurrence of CRBSI. Incidence was expressed as:

• **Cumulative incidence:** number of CRBSI episodes per 100 CVCs, and

• **Incidence density:** number of CRBSI episodes per 1000 catheter-days. Total catheter-days were calculated as the sum of the duration of catheterization for all CVCs from insertion until removal or diagnosis of CRBSI [1].

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Qualitative variables are presented as numbers and percentages. Quantitative variables are reported as medians with interquartile ranges (IQR) due to non-normal distributions. Comparisons between CVCs with and without CRBSIs were performed using Fisher's exact test or χ^2 test for categorical variables, and the Mann-Whitney U test for continuous variables.

Time-to-event analyses were used descriptively to illustrate the cumulative incidence of CRBSIs according to catheter dwell time and length of PICU stay. Kaplan-Meier curves were constructed with time from catheter insertion to CRBSI occurrence as the event of interest, and catheter removal without infection as a censored observation. No regression modeling was applied to survival data. A two-sided p value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 85 CVCs were included in the analysis, inserted in 70 children. The median age of the patients was 11 months [3 –43 months]. Among these, 49 were male (57.6%) and 36 were female (42.4%), resulting in a male-to-female ratio of 1.36. The most common reason for admission was respiratory disease (43.5%), followed by neurological conditions (30.6%).

The primary indication for CVC placement was for drug administration (83.6%), followed by volume expansion (57.6%), vasoactive drugs (50.6%), elective surgery (18.8%), and plasmapheresis (3.5%). Twenty-two patients (25.9%) received noradrenaline, and 12 patients (14.1%) were administered both adrenaline and noradrenaline.

CVCs were placed at three main sites: the femoral vein was the most frequently used site (61 CVCs; 71.8%), followed by the internal jugular vein (22 CVCs; 25.8%), with 13 of these being surgically placed Broviac-type CVCs (15.3%). Only two CVCs (2.4%) were inserted into the subclavian vein. CVCs were predominantly placed on the right side in 66 cases (77.6%). The median dwell time of CVC placement was 11 days [6 –16.5 days]. CVC removal was primarily due to the end of treatment in 31 cases (36.5%).

The study identified both infectious and thromboembolic complications, with particular emphasis on CRBSIs. Nine patients (10.6%) developed CRBSIs, yielding an incidence density of 7.6 per 1000 CVC-days. The femoral vein was the insertion site most frequently associated with CRBSIs, accounting for eight cases. The mean time from catheter insertion to the onset of infectious complications was 12.8 ± 18.9 days (range: 2–94 days). The median time to the onset of an infection from CVC insertion was 4 days [2 –10 days], with a range of 48 hours to 21 days.

Among patients with suspected catheter-related infection, the most frequent clinical signs were alterations in hemodynamic status, such as tachycardia and hypotension, followed by temperature instability, including hypo- or hyperthermia.

Upon suspicion of a catheter-related infection, microbiological investigations were conducted. A total of 239 blood cultures were taken from 85 CVCs and 70 patients, averaging 2.9 blood cultures per CVC and 3.4 per patient. The most frequently isolated pathogens included *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Candida parapsilosis*. CVC tips were also cultured, with 65 CVCs (76.5%) showing no growth and 8 CVCs (9.4%) yielding polymorphic results. Pathogens responsible for CRBSIs included three cases each of *Candida parapsilosis* and *Pseudomonas aeruginosa*, and one case each of *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii* complex, and *Candida tropicalis*.

Of the 9 CRBSIs cases, 5 patients (5.9%) developed septic shock and died, while the remaining 4 patients (4.7%) had a favorable clinical outcome with antibiotic and/or antifungal treatment.

Descriptive Kaplan-Meier curves showed an increa-

sing cumulative incidence of CRBSIs with longer catheter dwell time and prolonged PICU stay (Figures 1 and 2).

Figure 1 : Kaplan-Meier survival function estimating the percentage of patients who did not develop a CRBSI (Catheter-related bloodstream infection) based on the duration of CVC (Central Venous Catheter) placement.

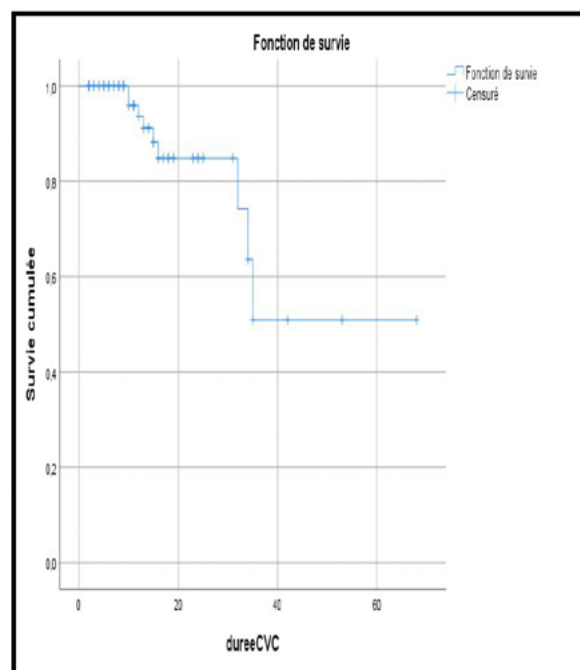
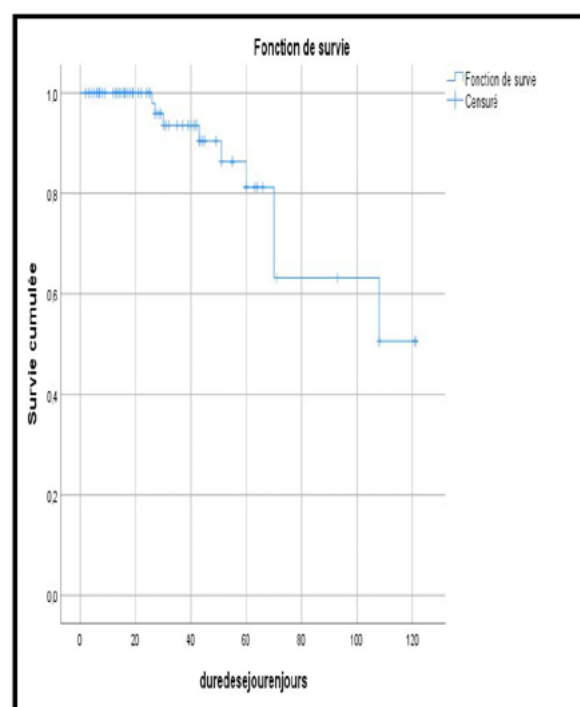


Figure 2 : Kaplan-Meier survival function estimating the percentage of patients who did not develop a CRBSI based on the duration of stay in the pediatric intensive care unit.



This study also investigated factors associated with CRBSIs occurrence. The univariate analysis identified several statistically significant associations with CRBSIs, including:

Plasmapheresis ($p = 0.029$)

Duration of mechanical ventilation ($p = 0.002$)

Dwell time of catheterization ($p = 0.044$)

Length of stay ($p = 0.019$)

CVC-associated thrombosis ($p = 0.007$)

Hyperglycemia ($p = 0.037$)

DISCUSSION

Late complications of CVCs are predominantly infectious and thrombotic. Infections are the principal complication associated with CVC placement and rank as the third most common cause of nosocomial infection in intensive care units (ICUs) [2]. CVC insertion often becomes necessary when peripheral venous lines fail, which can delay treatment and increase the risk of complications such as infiltration, extravasation, and infection. These complications are associated with increased morbidity, mortality, length of hospital stay, and treatment costs [3], [4]. To our knowledge, this is one of the few prospective studies evaluating CRBSIs in a North African PICU. In our study, 85.9% of patients required CVCs due to difficulties with peripheral venous line insertion, a situation exacerbated by the limited venous access in the vulnerable age group of our population, with 55.3% being under one year of age.

In this section, CRBSIs represent a well-defined and clinically relevant complication of CVC use, as they represent a more precise outcome than overall CVC-related complications. Ferroni et al. (2001) found a 45% incidence of CRBSIs in a study conducted in pediatric wards at Necker Hospital [5]. Incidence density is a more precise measure than simple infection percentages, as it accounts for the catheter dwell time. Variations in incidence density are observed across departments, with higher rates often found in neonatology compared to other pediatric departments [6]. Our findings showed that the incidence density was 7.6 per 1,000 catheter-days. Upon suspicion of catheter-related infection, it is crucial to obtain multiple bacteriological samples, including central and peripheral blood cultures and skin swabs near the CVC insertion site [7].

The prevalence of CRBSIs is rising, with Gram-positive cocci being the predominant pathogens in adult ICUs [8]. Broudic et al. reported that coagulase-negative staphylococci were the most common pathogens in pediatric CVC infections [9].

Similarly, a Moroccan study by Mouaffak et al. found Gram-positive cocci to be the leading pathogens, with a significant increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* [10]. Our study identified Gram-negative bacilli in 55% of CRBSIs cases (e.g., *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*) and *Candida* species in 45% (e.g., *Candida parapsilosis*, *Candida tro-*

picalis). Two critical aspects of managing CRBSIs are systemic antibiotic therapy and the decision regarding catheter retention. The treatment approach depends on the level of suspicion that the CVC is involved, the severity of the infection, patient risks, identified pathogens, and the necessity of maintaining the venous line. Persistently positive blood cultures beyond the third day should prompt investigations for thrombophlebitis or deep infections, particularly valvular infections, often requiring cardiac ultrasound [1].

Despite optimal management, mortality from infectious complications remains significant. A study published in 2015 reported a higher mortality rate among children with CRBSIs in PICUs compared with those without CRBSIs (15% vs. 7%) [11]. This study demonstrated, the mortality rate related to CRBSIs was lower at 5.9%. The high susceptibility to sepsis in our cohort may be explained by young patient age and the high incidence of infectious conditions at admission (67.1%). However, the direct impact of the CVC on overall mortality is challenging to isolate due to numerous confounding factors.

Prolonged ICU stays have both short- and long-term negative consequences. Several studies highlight a significant correlation between infectious risk and hospital length of stay. Chesshyre et al. found that CRBSIs were associated with prolonged hospital and ICU stays [11]. In our series, patients with infectious complications had a longer median hospital stay (55 days per patient-CVC) compared to those without (30 days per patient-CVC). The univariate analysis showed a significant correlation between CRBSIs and the median duration of catheterization ($p = 0.019$). CVC-related thrombosis is a well-known complication, accounting for 10% of deep vein thromboses in adults and 50–80% in children [12]. In our cohort, CVC-related thrombosis was frequently associated with septic thrombosis. The small caliber of pediatric veins exacerbates the risk. Krafte-Jacobs et al. observed a higher incidence of CRBSIs in children with thrombosis compared to those without [13].

Mechanical ventilation has been linked to an increased risk of CRBSIs. DiPietro et al. found a significant association between MV and CRBSIs [14]. Similarly Perlman et al. confirmed that MV increased the risk of CRBSIs by 3.7 times [15]. Our study supports this finding, showing a significant correlation with the median duration of MV ($p = 0.002$), likely due to prolonged hospital stays, multiple pathologies, and high manipulation risks. Martinez et al. reported that a catheter dwell time of more than 16 days was a risk factor for CRBSIs [16]. In our cohort, catheter dwell time was significantly associated with infections ($p = 0.044$). Plasmapheresis, associated with high infection risk, was also identified as a factor significantly associated with CRBSIs ($p = 0.029$). Overall, the risk of CRBSIs increases with the dwell time of CVC placement due to increased colonization over time. Continued research and improvement in management strategies are essential to mitigate these risks.

Limitations:

Our study has several limitations:

Single-Center Design: This study was conducted at a single pediatric intensive care unit with a limited capacity of six beds.

Consequently, the sample size is relatively small compared to other studies in the literature, which may limit the validity of our findings. The relatively small number of CRBSI events may limit statistical power and should be considered when interpreting these findings.

Lack of Resistance Profiling: The resistance profile of the pathogens involved in CRBSIs was not analyzed. This omission limits our understanding of the antibiotic resistance patterns and may affect the interpretation of treatment strategies.

Associated factors: Given the limited number of CRBSIs events, multivariate analysis was not performed to avoid unreliable results. The associations identified in our population are based on univariate analyses alone and are not independent predictors. The inability to adjust for potential confounding factors represents an important limitation. Our results require confirmation in larger, multicenter studies.

CONCLUSION

Central venous catheters are indispensable in pediatric intensive care but remain associated with significant infectious complications. Catheter-related bloodstream infections contribute to increased morbidity, mortality, and healthcare utilization. Early identification of risk factors, strict adherence to insertion and maintenance bundles, and continuous staff training are essential to reduce CRBSIs incidence. Larger multicenter studies are needed to confirm these findings and optimize prevention strategies. Catheter dwell time, mechanical ventilation, and catheter-associated thrombosis should be key targets for preventive strategies.

No conflicts of interest to declare.

Ethical Approval: The medical ethics committee of the Faculty of Medicine, Sousse, Tunisia, approved this study (reference number CEFMS 232/2024).

REFERENCES:

- [1] Timsit J, Wolff M, Mourvillier B, Schortgen F, Régnier B. Réactualisation de la douzième conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française (SRLF): infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. *Reanimation*. 2003;12(3): 258-65. doi: 10.1016/S1624-0693(03)00051-3.
- [2] Er-Rahmany M, Boughalem M. Les infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation [thèse]. Marrakech: Faculté de Médecine et Pharmacie; 2010.
- [3] Rauch D, Dowd D, Eldridge D, Mace S, Schears G, Yen K. Peripheral difficult venous access in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(9): 895-901. doi: 10.1177/0009922809335737.
- [4] Messika J, Roux D, Dreyfuss D, Ricard JD. Voies veineuses périphériques et risque d'infections acquises en réanimation. *Reanimation*. 2015;24(3):310-17. doi: 10.1007/s13546-015-1063-5.
- [5] Ferroni A, Gaudin F, Guiffant G, Flaud P, Durussel J, Descamps P, et al. Pulsative flushing as a strategy to prevent bacterial colonization of vascular access devices. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7: 379-85. doi: 10.2147/MDER.S71217.
- [6] Quinet B. Abord veineux de longue durée: épidémiologie, diagnostic, prévention et traitement des complications infectieuses. *Arch Pediatr*. 2006;13(6): 718-720. doi: 10.1016/j.arcped.2006.03.104.
- [7] Moreau E, Bresson V, Bosdure E, Sarles J, Coste ME. Infections des voies veineuses centrales en nutrition parentérale à domicile: étude rétrospective monocentrique sur 2 ans. *Arch Pediatr*. 2014;21(6): 571-78. doi: 10.1016/j.arcped.2014.03.011.
- [8] Kallel H, Damak H, Mahjoubi F, et al. Microbiological characteristics of catheter-related bacteremia in a Tunisian intensive care unit. *Tunis Med*. 2010;88(10): 724-28.
- [9] Broudic M, Bodet L-M, Dumont R, et al. A 1-year survey of catheter-related infections in a pediatric university hospital: a prospective study. *Arch Pediatr*. 2020;27(2): 79-86. doi: 10.1016/j.arcped.2019.11.004.
- [10] Mouaffak Y, Taoufiki R, Rebahi H, Arib S, Jlaïdi A, Soraa N, et al. Bactériémies en réanimation pédiatrique. *Reanimation*. 2013;22(S1): 104-7. doi: 10.1007/s13546-012-0572-8.
- [11] Chesshyre E, Goff Z, Bowen A, Carapetis J. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. *J Infect*. 2015;71: S59-S75. doi: 10.1016/j.jinf.2015.04.029.
- [12] Citla Sridhar D, Abou-Ismaïl MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*. 2020;187: 103-12. doi:10.1016/j.thromres.2020.01.017.
- [13] Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, Pollack MM. Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr*. 1995;126(1): 50-4. doi:10.1016/S0022-3476(95)70499-X.
- [14] DiPietro LM, Gaies M, Banerjee M, et al. Central venous catheter utilization and complications in the pediatric cardiac ICU: a re-

port from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4). *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(8): 729-37. doi: 10.1097/PCC.0000000000002306.

- [15] Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007;35(3): 177-82. doi: 10.1016/j.ajic.2006.01.002.
- [16] Martinez T, Baugnon T, Vergnaud E, et al. Central-line-associated bloodstream infections in a surgical paediatric intensive care unit: risk factors and prevention with chlorhexidine bathing. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(6): 936-42. doi: 10.1111/jpc.14780.

L'allergie aux protéines du lait de vache : Difficultés de prise en charge à long terme des formes persistantes

Cow's milk protein allergy : Challenges in long-term management of persistent forms

Bel Hadj. I ^(1,2), Mdaini. J ^(1,2), Trabelsi. E ^(1,2), Jerbi. B ^(1,2), Hamouda. S ^(1,2),
Trabelsi. I ^(1,2), Bousetta. K ^(1,2)

⁽¹⁾ Hôpital d'Enfants Béchir Hamza, Service de Médecine Infantile B, 1007, Tunis, Tunisie

⁽²⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

RESUME

Introduction: Les formes persistantes de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) IgE médiée posent un problème de prise en charge à long terme. Les nouvelles techniques d'induction de tolérance sont susceptibles de modifier leur évolution. Nous nous sommes proposés de décrire les aspects cliniques et évolutifs des formes persistantes de l'APLV chez l'enfant et de relever les difficultés de leur prise en charge.

Méthodes: Il s'agit d'une étude descriptive menée sur une période de 13 ans (2008-2020) au service de Médecine Infantile B. Nous avons analysé les dossiers médicaux de tous les patients suivis pour APLV IgE médiée persistante.

Résultats: Dix-sept enfants ont été colligés. L'âge moyen au diagnostic de l'APLV était de 4 mois (0,5 à 12 mois). Les manifestations cliniques étaient cutanées (16 cas), digestives (10 cas) et respiratoires (3 cas). Les prick tests au LV étaient positifs dans 14/16 cas et le dosage des IgE spécifiques du LV positifs dans 11/13 cas. Trois patients ont bénéficié d'une réintroduction du LV en milieu hospitalier confirmant l'acquisition de tolérance. Douze patients ont suivi un protocole d'immunothérapie orale permettant l'acquisition d'une tolérance du LV chez 11/12 patients. Deux patients avaient une forme sévère ne permettant pas une réintroduction. L'âge moyen de l'acquisition d'une tolérance au LV était de 6,47 ans (3,6 à 12,5 ans).

Conclusion: L'immunothérapie orale, seul traitement permettant de modifier le pronostic de l'APLV, devrait être entreprise dès la confirmation du diagnostic d'APLV IgE médiée afin de faciliter l'acquisition de tolérance du LV.

Mots clés : Enfant, Tests cutanés, Immunoglobuline E, Test de provocation, Désensibilisation, Tolérance immunitaire

ABSTRACT

Introduction: Persistent forms of IgE-mediated cow's milk protein allergy (CMPA) present a challenge for long-term management. New tolerance induction methods may change their course. We aimed to describe the clinical and evolutive aspects of persistent CMPA in children and to highlight the management challenges.

Methods: We conducted a descriptive study over a 13-year period (2008-2020) in the Pediatric Medicine B department. We analyzed the medical records of all patients followed for persistent IgE-mediated CMPA.

Results: Seventeen children were included. The mean age at diagnosis of CMPA was 4 months (0.5 to 12 months). Clinical manifestations were cutaneous (16 cases), digestive (10 cases), and respiratory (3 cases). Milk prick tests were positive in 14/16 cases and milk-specific IgE levels were positive in 11/13 cases. Three patients underwent reintroduction of milk in a hospital setting, confirming the acquisition of tolerance. Twelve patients followed an oral immunotherapy protocol, resulting in the acquisition of milk tolerance in 11/12 patients. Two patients had a severe form that precluded reintroduction. The average age at CM tolerance acquisition was 6.47 years (3.6 to 12.5 years).

Conclusion: Oral immunotherapy, the only treatment that can improve the prognosis of CMPA, should be started as soon as the diagnosis of IgE-mediated CMPA is confirmed in order to promote tolerance to cow's milk.

Key words : Child, Skin Tests, Immunoglobulin E, Provocation Test, Desensitization, Immune Tolerance-immunitaire

Auteur Principal :

Imen Bel Hadj

Email : imen.belhadj@fmt.utm.tn

INTRODUCTION

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est la première allergie alimentaire à apparaître chez l'enfant [1]. Elle touche 2 à 5% des nourrissons dans le monde [2] et représente l'allergie alimentaire la plus fréquente en Tunisie. L'évolution naturelle de l'APLV permet une acquisition de tolérance avant l'âge de 5 ans dans 50% des cas et avant l'adolescence dans 80% des cas [3]. Cependant une proportion non négligeable des patients garde une APLV persistante, définie par l'absence d'acquisition de tolérance au-delà de l'âge de 3 ans [4]. Ces patients présentent une morbidité à moyen et long terme non négligeable, avec une altération de la qualité de vie et un impact psychologique, familial et social important. Ils nécessitent une prise en charge spécialisée leur permettant d'éviter l'anaphylaxie et d'accéder aux nouvelles thérapeutiques aidant à l'acquisition de tolérance [5]. C'est dans cette optique que nous avons entrepris de décrire les aspects cliniques et évolutifs des formes persistantes de l'APLV chez l'enfant et de relever les difficultés de leur prise en charge.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, monocentrique et rétrospective, menée sur une période de 13 ans, allant du 01/01/2008 au 31/12/2020, au service de Médecine Infantile B de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis. Nous avons inclus tous les patients suivis pour APLV IgE médiée persistante. Le diagnostic d'APLV IgE médiée a été retenu sur une histoire clinique compatible (signes cutanés et/ou digestifs et/ou cardio-respiratoires apparaissant dans un délai de 2 heures après l'ingestion de protéines de lait de vache (PLV)) associée à une exploration allergologique confirmant le mécanisme IgE médié de l'APLV (pricks tests, dosage IgE spécifiques et/ou test de provocation orale (TPO)) [4]. L'APLV était définie comme persistante en cas de persistance des signes cliniques au-delà de l'âge de 3 ans [4]. Nous n'avons pas inclus les enfants ayant une APLV persistante et suivis pour une période inférieure à 6 mois ou dont la prise en charge a été poursuivie dans un autre service que le service d'étude. Nous avons exclu de l'étude les patients avec des dossiers incomplets ou inexploitable. Nous avons précisé pour chaque observation les antécédents d'atopie familiale ou personnelle, les antécédents périnataux (terme de la naissance, poids de naissance, voie d'accouchement), le régime alimentaire dès la naissance (allaitement maternel, lait infantile, diversification), les caractéristiques cliniques de l'APLV (âge de début, symptômes) et les résultats de l'exploration allergologique (pricks tests, dosage des IgE spécifiques, TPO). Pour les pricks tests, un test était considéré positif lorsque le diamètre de la papule de l'allergène du lait de vache (LV) était supérieur à la moitié du diamètre de la papule du témoin positif et supérieur à 3 mm [6]. Pour le dosage des IgE

spécifiques, il était considéré positif en cas de taux supérieur à 0,1 UI/ml [7]. Nous avons également relevé les données de la prise en charge initiale : modalités du régime alimentaires, la trousse d'urgence qui comportait un antihistaminique oral, un stylo injecteur d'adrénaline pour les plus de 1 an et un bronchodilatateur de courte durée d'action associé à des corticoïdes oraux pour les patients asthmatiques. Les caractéristiques évolutives clinique et allergologiques ont été précisées. Les réintroductions des PLV à domicile de manière accidentelle ou sous forme d'immunothérapie orale (ITO) ont été relevées. L'ITO était personnalisée pour chaque patient, basée sur les principes de l'échelle de lait de Bidat et al. [8], adaptée aux produits tunisiens équivalents, débutant par du lait cuit avec augmentation progressive des quantités de PLV et diminution progressive du taux de cuisson, par des paliers de 2 à 4 semaines. Les doses initiales de lait ont été fixées selon les éventuelles réintroductions à domicile, et/ou le résultat du TPO de réintroduction s'il a été réalisé avant l'ITO. Nous avons précisé la durée du suivi, l'âge d'acquisition d'une tolérance au PLV et l'apparition d'autres atopies au cours du suivi. Les données collectées ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 22.0. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les valeurs qualitatives. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé des moyennes, des médianes, des écarts types et déterminé l'étendue. L'anonymat a été respecté pour la collecte et l'analyse des données. Notre étude ne pose aucun problème éthique et nous déclarons n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RESULTATS

Nous avons colligé 17 observations de patients présentant une APLV persistante avec un sex-ratio de 2,4. Une atopie familiale a été notée dans huit cas : une atopie maternelle dans trois cas (Rhinite allergique (N=2) et Eczéma (N=1)), une atopie paternelle dans quatre cas (Rhinite allergique (N=2) et Asthme (N=2)) et une atopie dans la fratrie dans un cas (Asthme). Tous nos patients sont nés à terme avec un poids de naissance entre 2800 g et 4200g (par voie haute dans trois cas et par voie basse dans 14 cas). Onze patients ont bénéficié d'un allaitement maternel dès la naissance, avec une durée moyenne de l'allaitement maternel de 15,6 mois (5-34 mois) et une médiane de 12 mois +/- 9,34. La durée médiane de l'allaitement maternel exclusif était de 4 mois +/- 1,8. Pour cinq patients, l'allaitement était mixte dès la naissance. L'âge médian d'introduction des PLV était d'un mois +/- 3,7, avec un âge moyen de début de la diversification de cinq mois (4 à 6 mois). L'âge moyen du diagnostic d'APLV était de quatre mois (15 jours à 12 mois), il a été posé suite à des signes de réaction allergique secondaire à l'ingestion de lait infantile dans neuf cas et d'un produit laitier (petit suisse,

yaourt) dans six cas. Le délai d'apparition des manifestations cliniques par rapport à la prise de LV était entre quelques minutes et deux heures dans tous les cas. Les manifestations cliniques initiales étaient essentiellement cutanées et digestives : une urticaire (16 cas), un érythème péribuccal (3 cas), des vomissements aigus (6 cas), une diarrhée aiguë (3 cas) et des rectorragies (1 cas). D'autres symptômes ont été rapportés à type de dyspnée sifflante (2 cas) et de toux spasmodique (1 cas).

Pour le bilan allergologique : les pricks tests au LV ont été pratiqués chez 16 enfants, à un âge moyen de 29,3 mois (9 à 92 mois). Ils étaient positifs dans 14 cas avec un diamètre moyen de la papule du LV de 10,5 mm (4 à 22 mm). Le dosage des IgE spécifiques a été réalisé chez 13 patients à un âge moyen de 31,5 mois (5 à 99 mois). Il était positif chez 12 patients (Tableau 1). Aucun patient n'a eu recours à un TPO diagnostique pour confirmer l'APLV.

Tableau 1 : Dosage des Ig E spécifiques des patients ayant une allergie aux protéines de lait de vache persistante au moment du diagnostic positif

IgE spécifiques (UI/ml)	Nombre de patients	Taux moyen (UI/ml)	Extrêmes (UI/ml)
Lait de vache	12	12,2	0,31 – 39
Alphalactalbumine	7	3,18	0,56 – 7,31
Bétalactoglobuline	8	1,39	0,2 – 4,55
Caséine	2	2,89	0,19– 5,6

Concernant la prise en charge initiale, l'allaitement maternel a été maintenu chez 14 patients et 10 patients ont été mis sous un hydrolysate de PLV pour une durée moyenne de 22,7 mois (5 à 44 mois). Trois nourrissons ont présenté une allergie aux hydrolysats de PLV et ont été mis sous un hydrolysate exclusif de protéines de riz avec une bonne tolérance. Au cours du suivi, une prise accidentelle de LV a été observée chez cinq patients à un âge moyen de 17,4 mois, entraînant des manifestations cliniques à type d'urticaire (N=5), de dyspnée (N=2) et de toux (N=1). Deux patients n'ont pas bénéficié de réintroduction médicalement assistée, en raison de nombreuses réintroductions accidentelles à domicile (trois et cinq réactions respectivement) entraînant des anaphylaxies (urticaire et dyspnée dans les deux cas). Les pricks tests au LV de contrôle chez ces deux patients étaient positifs et le dernier dosage de contrôle des IgE spécifique au LV était à 85 UI/ml chez l'un des patients. A la fin de l'étude, ces deux patients n'avaient pas acquis de tolérance aux PLV à un âge de 8,5 et 14 ans.

Deux patients ont eu une réintroduction de PLV en milieu hospitalier au moyen d'un TPO au LV cru devant un prick test au LV négatif et un dosage des IgE spécifique négatif ou faiblement positif (0,52 UI/ml) avant le TPO. La réintroduction s'est dérou-

lée sans manifestation allergique et une acquisition de tolérance a été confirmée pour ces deux patients à un âge de 3,6 ans et de 8 ans.

Un patient a bénéficié d'une réintroduction de LV en milieu hospitalier sous forme de LV cru à l'âge de 3,6 ans. Le bilan allergologique avant TPO de réintroduction avait montré au prick test une papule de LV de 5 mm pour une taille de la papule d'histamine à 5 mm, et au dosage des IgE spécifiques, un taux de LV à 5,54 UI/ml. A la dose cumulée ingérée de 50 ml de LV, l'enfant a présenté une rhinite associée à une conjonctivite, rapidement améliorées par la prise d'antihistaminique par voie orale. Devant l'échec du TPO, l'enfant a été remis sous régime sans PLV. Un deuxième TPO de réintroduction a été réalisé après 6 mois, avec succès de la réintroduction et une acquisition de tolérance déclarée à l'âge de 4,2 ans.

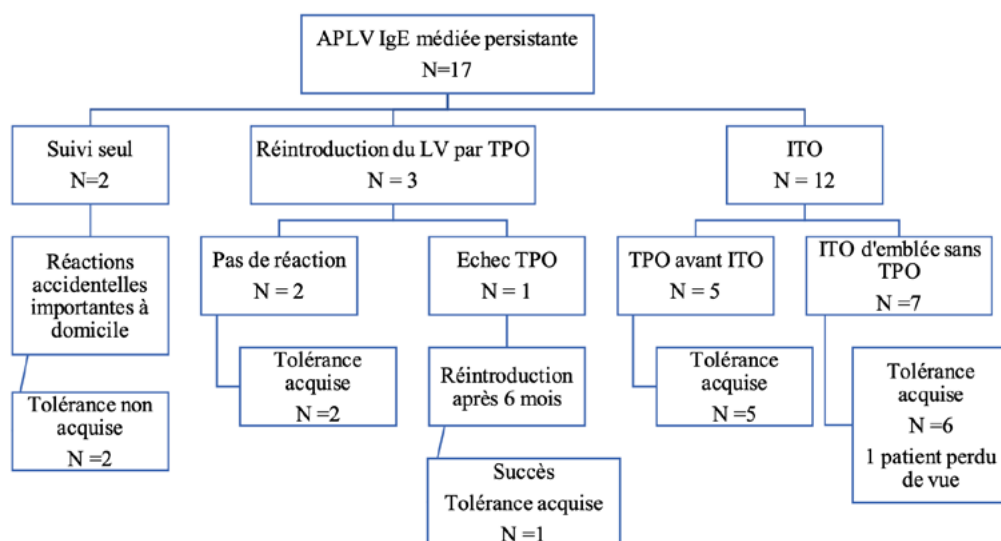
Douze patients ont bénéficié d'une ITO. Cinq parmi ces patients ont eu un TPO avant le début de l'ITO. Ce TPO a été précédé d'un bilan allergologique de contrôle dans quatre cas, avec des pricks tests positifs dans tous les cas et un taux moyen des IgE spécifiques du LV à 9,48 UI/ml (3,68 à 21 UI/ml). Il s'agissait d'un TPO au LV cuit dans quatre cas et d'un TPO au LV cru dans un cas. Le TPO s'est déroulé sans incidents pour deux patients. Trois patients ont présenté une réaction à une dose réactionnelle moyenne de 13,66 ml de LV (10 à 16 ml de LV). Une ITO a été démarrée après le TPO pour les cinq patients.

Pour sept patients, une ITO a été démarrée d'emblée à domicile sans réaliser de TPO. Cette ITO s'est basée sur la tolérance des produits contenant des PLV consommés accidentellement à domicile.

Des réactions légères à type d'urticaire péribuccale, picotement des lèvres et/ou oedème des lèvres ont été observées au cours des ITO dans quatre cas, rapidement améliorées par antihistaminique oral. Un ajustement de l'ITO quelques jours après la réaction a été réalisé dans les quatre cas, permettant la reprise de l'ITO sans récurrence des réactions. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été observé avec absence de recours à l'adrénaline pour tous les patients.

L'ITO a permis une acquisition de tolérance pour 11/12 patients, un patient a été perdu de vue avant la fin du protocole de l'ITO. Cette tolérance a été acquise à un âge moyen de 6,8 ans (4 à 12,5 ans). La figure 1 résume la prise en charge de tous nos patients.

Figure 1 : Prise en charge des patients ayant une allergie aux protéines de lait de vache IgE médiée persistante



APLV : Allergie aux protéines de lait de vache - LV : lait de vache - TPO : Test de provocation orale - ITO : Immunothérapie orale

La durée moyenne du suivi des patients était de 70 mois (39 mois à 10 ans). L'âge moyen global de l'acquisition d'une tolérance au LV était de 6,47 ans (3,6 à 12,5 ans). Neuf enfants ont développé au cours du suivi d'autres manifestations atopiques : un asthme (7 cas), un eczéma (3 cas), une rhinite allergique (1 cas), une conjonctivite allergique (1 cas) et une allergie à l'oeuf (1 cas).

DISCUSSION

Notre étude a permis de tracer le long parcours médical des patients présentant une APLV IgE médiée persistante. Forte par la longue durée de suivi (jusqu'à 10 ans pour certains patients), notre étude a permis de décrire les différentes étapes permettant de mener les patients avec APLV persistante vers l'acquisition de tolérance. Cette étude révèle les débuts de l'ITO dans l'APLV au sein d'une population pédiatrique tunisienne, ses contraintes et son efficacité, puisqu'elle a permis une acquisition de tolérance à tous les patients qui l'ont suivie malgré un âge de début tardif. Il s'agit, en effet, de la première publication tunisienne qui décrit le parcours de l'ITO dans l'APLV. Cependant notre étude se heurte à plusieurs limites, principalement le faible échantillon, le caractère monocentrique de l'étude ainsi que l'hétérogénéité aussi bien des protocoles d'ITO entre les patients par absence de protocole unifié que des prises de décision différentes entre les allergologues du service d'étude.

La lourde morbidité de l'APLV persistante a motivé de nombreuses études à identifier les facteurs de risque de persistance de l'APLV afin de distinguer rapidement cette population difficile à gérer à long terme. Les facteurs associés à la persistance de

l'APLV dans l'étude de Azzabi et al.[9], menée chez 46 enfants avec APLV persistante, étaient : une réaction immédiate ($p = 0,003$, OR = 5,01), la présence de signes cutanés ($p = 0,042$, OR = 3,09), la présence d'un érythème cutané ($p = 0,034$, OR = 3), un diamètre de la papule de plus de 10 mm au test cutané initial ($p = 0,005$; OR = 4,37) et un taux initial d'IgE anti-LV supérieur à 2,5 UI/ml ($p < 0,001$; OR = 9,5). L'étude de Aissa et al. [9] a montré que le type immédiat des manifestations cliniques (OR =19,21 ; $p = 0,04$) et l'existence d'un asthme (OR=16,32 ; $p = 0,02$) étaient indépendamment liés au risque de persistance de l'APLV. Dans notre étude une atopie familiale a été retrouvée dans 8/17 cas et un asthme s'est développé au cours de l'évolution chez sept patients.

Le diagnostic positif d'une APLV IgE médiée est le plus souvent simple, rapidement confirmé par les prick tests et/ou le dosage des IgE spécifiques [10]. Dans notre étude, les manifestations les plus courantes étaient cutanées (urticaire) suivies par les symptômes gastro-intestinaux puis respiratoires, comme observé dans des études similaires [11]. Les prick tests ont été réalisés avec l'aliment natif (une goutte de LV) dans 16 cas revenant positifs dans 14/16 cas. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Aissa et al. [10]. L'absence de positivité du prick test au LV chez tous nos patients s'explique par le long délai de réalisation de ce test chez les patients, pratiqués dans certains cas à un âge proche de l'acquisition de la tolérance (un âge moyen de réalisation du prick test de 29,3 mois (9 à 92 mois) versus un âge moyen du diagnostic positif d'APLV de quatre mois (15 jours à 12 mois)). En effet, le prick test n'étant pas de réalisation aisée ni courante

chez la plupart des pédiatres, il est souvent réalisé secondairement, lorsqu'il est adressé à la consultation allergologique après plusieurs mois de suivi. Pour le dosage des IgE spécifiques, il a été réalisé dans notre étude chez 13 patients, revenant positif dans 11/13 cas. Dans l'étude de Aissa et al. [10], il était positif dans 52% des cas d'APLV, cependant ce faible taux d'IgE positifs peut être expliqués par la particularité de la cohorte de Aissa et al., englobant aussi bien les formes IgE que non IgE médiées de l'APLV. Dans notre étude, le dosage des IgE spécifiques négatif chez certains patients peut être expliqué, comme pour le prick test au LV, par un long délai de réalisation entre le début des symptômes et le dosage. L'histoire clinique étant typique chez tous nos patients, le diagnostic positif a été posé rapidement et confirmé aussi bien par l'exploration allergologique que par le suivi sous régime sans PLV. Aucun patient n'a nécessité un TPO pour confirmer le diagnostic.

Une fois le diagnostic d'APLV posé, une éducation des familles est préconisée afin de maintenir une stricte éviction des PLV avec un plan d'action écrit [13]. Le régime sans PLV comporte un substitut du LV ainsi qu'une éducation des parents sur la lecture des étiquetages pour éviter les produits industriels contenant des PLV. Dans notre étude, un allaitement maternel a pu être maintenu pour 14/17 enfants, qui le mode d'alimentation le plus approprié pour le nourrisson [13], 13/17 enfants ont reçu un hydrolysate de lactosérum de PLV et trois enfants ont nécessité une formule à base de protéines de riz devant l'absence de tolérance des hydrolysats de PLV. Les substituts aux laits infantiles chez nourrissons ayant une APLV sont les hydrolysats de PLV en première ligne, ainsi que les formules lactées à bases de protéines végétales comme les formules à base de protéines de riz [13]. Les préparations à base d'acides aminés, très coûteuses, sont réservées aux formes sévères avec allergie aux hydrolysats et/ou aux protéines végétales [13].

L'ITO ayant prouvé son efficacité dans l'induction de tolérance, la persistance de l'APLV au-delà de l'âge de 4-5 ans doit conduire à envisager une réintroduction des PLV dans le régime de l'enfant sous forme cuite, crue ou fermentée [14]. En effet, l'ITO accélère la guérison de l'APLV, limite le risque de réactions graves lors d'une prise accidentelle de LV, facilite le régime alimentaire et améliore globalement la qualité de vie [15]. Une méta-analyse Cochrane a conclu que l'ITO est efficace pour induire une tolérance chez la plupart des patients atteints d'APLV IgE médiée. Cependant le risque d'engendrer des réactions graves limite son utilisation dans des centres ayant une expérience dans la pratique de l'ITO [16]. En effet, mener une ITO à domicile n'est pas dénué de risque, particulièrement chez les patients avec des formes sévères ou associées à un asthme, où le risque d'anaphylaxie induite par l'ITO n'est pas faible. Ces patients doivent avoir une trousse d'urgence avec un plan d'action écrit, bé-

néficier avec leurs parents d'une éducation thérapeutique leur expliquant comment faire face à une réaction, être alertés sur les facteurs aggravants une réaction allergique (activité physique, épisode infectieux, forte chaleur, menstruations...) et être surveillés de près par une équipe médicale entraînée [14].

Le timing et le protocole utilisé pour mener au mieux cette ITO doit prendre en compte l'histoire clinique, la cinétique des prick tests et des IgE spécifiques, l'évolution des autres allergies alimentaires ainsi que les comorbidités [8]. Il faut prêter une grande attention aux introductions accidentelles du LV, ces prises accidentelles renseignent sur la réactivité du patient, son taux de tolérance et la sévérité des réactions induites [8]. Semblables à des TPO, ces réintroductions peuvent guider la prise en charge, en encourageant la réintroduction, une immunothérapie orale ou au contraire renforcer la restriction alimentaire. Dans notre étude, la sévérité des réactions aux prises accidentelles chez deux patients a empêché la réalisation d'une ITO.

L'absence de protocoles unifiés et la spécificité clinique, sociale et familiale de chaque enfant explique l'hétérogénéité dans les modalités de l'ITO chez les 12 patients de notre étude. Un bilan allergologique et un TPO avant de démarrer l'ITO permettent de mieux caractériser la sévérité de l'APLV afin de démarrer une ITO sécurisée à domicile. En effet, le TPO avant l'ITO permet de mieux caractériser la dose réactogène de LV cuit ou cru, de commencer l'ITO à des doses inférieures à la dose réactogène et de définir les paliers de progression [8, 14]. L'étude de Payot et al., menée en 2014, a montré que l'association d'un taux d'IgE spécifique au LV inférieur à 0,8 UI/ml et d'une papule inférieure à 2 mm permet de prédire un succès d'un TPO dans 80% des cas, démontrant ainsi l'intérêt pratique de ces deux tests dans le diagnostic et l'évaluation de l'induction de tolérance dans l'APLV IgE médiée [17]. Cependant, il n'était pas possible de déterminer un diamètre seuil du prick test ou une valeur seuil du taux des IgE LV ou caséine permettant de prédire l'échec ou le succès de la réintroduction du LV [17]. Dans notre étude, cinq parmi les 12 enfants ayant eu une ITO, ont bénéficié d'un TPO préalable avec un bilan allergologique de contrôle. Même si trois parmi ces patients ont réagi pendant le TPO, une ITO a été démarrée après le TPO, avec une dose inférieure à la dose réactogène. Onze parmi les douze enfants ayant eu une ITO, ont réussi à acquérir une tolérance totale des PLV à âge moyen de 6,8 ans (4 à 12,5 ans), prouvant une large efficacité de l'ITO dans l'APLV. Cependant l'âge d'acquisition de tolérance relativement tardif peut être expliqué par plusieurs facteurs : l'absence de possibilités d'ITO précoce, méthode encore méconnue, pour les patients pris en charge avant 2014, par l'envoi tardif des patients, pris en charge initialement en ville, vers l'équipe spécialisée pour débiter l'ITO, ainsi que par la sévérité de l'APLV de certains patients.

Afin d'optimiser les chances des patients d'acquiescer une tolérance totale ou partielle aux PLV, les nouvelles recommandations préconisent de débiter une ITO dès que possible, voire dès le diagnostic positif d'APLV IgE médiée [18]. En effet, l'APLV étant à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie des patients et de leurs familles, en raison de la présence des PLV dans de nombreux aliments consommés au quotidien, l'objectif de l'allergologue est de permettre une acquisition de tolérance le plus tôt possible, et en cas de non-tolérance totale, d'atteindre une tolérance permettant de diminuer le risque d'anaphylaxie en cas de prise accidentelle [19].

Un suivi à long terme doit être programmé afin de détecter et de prendre en charge précocement de nouvelles manifestations allergiques en rapport avec l'APLV mais également des autres allergies alimentaires et atopies respiratoires et/ou cutanées [19]. Dans la série de Noormahomed, 75% des enfants ayant une APLV ont présenté des symptômes respiratoires au cours du suivi avec une sensibilisation aux pneumallergènes dans 55% des cas [20]. Dans notre étude, neuf enfants ont développé au cours du suivi d'autres manifestations atopiques : un asthme (7 cas), un eczéma (3 cas), une rhinite allergique (1 cas), une conjonctivite allergique (1 cas) et une allergie à l'oeuf (1 cas).

CONCLUSION

Autant le diagnostic d'une APLV IgE médiée persistante est simple, autant sa prise en charge à long terme est difficile. L'ITO représente une opportunité de changer l'évolution de l'APLV IgE médiée persistante, améliorant nettement la qualité de vie de l'enfant et diminuant significativement le risque d'anaphylaxie. Le chemin de l'ITO étant long et non dénué de risque, il est important d'élaborer des protocoles adaptés aux produits tunisiens et de former des pédiatres et des allergologues pouvant offrir ces thérapeutiques spécifiques au plus grand nombre d'enfants.

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

REFERENCES :

- [1] Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Sensibilisation et allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant allaité. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):305-12.
- [2] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(2):221.
- [3] Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;4(2):196-203.
- [4] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172-7.
- [5] Wassenberg J, Perrin Y. Allergie alimentaire de l'enfant et qualité de vie. *Rev Fr Allergol*. 2012;52(3):194-6.
- [6] Bourrain JL. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Ann Dermatol Vénereol*. 2009;136(8):661-7.
- [7] Zekhnini F, De Loye J, Poujade F. Évaluation d'une nouvelle technique de dosage des immunoglobulines spécifiques E des protéines du lait de vache. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*. 2007;22(3):173-80.
- [8] Bidat E, Tressol C, Benoist G, Feuillet-Dassonval C. Immunothérapie orale au lait de vache cuit, aspects pratiques. *Rev Fr d'Allergol*. 2016;56(4):372-7.
- [9] Azzabi O, Gabssi NH, Kanzari J, Ouerda H, Ben Hefaidh J, Khlif S et al. Allergie aux protéines de lait de vache IgE-médiée: facteurs associés à la persistance. *Rev Fr Allergol*. 2025;65(Supp):104291.
- [10] Aissa K, Ben Ameer S, Kamoun F, Feki S, Kmiha S, Aloulou H, et al. Allergie aux protéines du lait de vache: histoire naturelle et facteurs de persistance. *Rev Fr Allergol*. 2017;57(1):18-23.
- [11] Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol*. 2010;38(1):8-12.
- [12] Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):141-50.
- [13] Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(2):386-413.
- [14] Bidat E, Deschildre A, Lemoine A, Benoist G, Valleteau de Moulliac J, Tressol C, et al. Allergie aux protéines du lait de vache: guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache: quand, comment réintroduire. *Rev Fr Allergol*. 2019;59(1):41-53.
- [15] D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, Mantegazza C, Sartorio MUA, Pensabene L, et al. Cow's Milk Allergy: Immunomodulation by Dietary Intervention. *Nutrients*. 2019;11(6):1399.

- [16] Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD009542.
- [17] Payot F, Berthiller J, Kassai B, Brunet AS, Villard-Truc F, Lachaux A. Practical interest of both skin prick test and specific IgE in the evaluation of tolerance acquisition in IgE mediated cow's milk allergy (CMA). A clinical retrospective study in a cohort of 184 children. *Allergol Immunopathol*. 2014;42(5):395–401.
- [18] Calvo JB, Adell MC, Abadía IG, Aznar SL, Sancho Rodríguez ML, Monzón AC, Mazas YA. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatr*. 2021;180(1):291–4.
- [19] Ogata M, Kido J, Nakamura K. Oral Immunotherapy for Children with Cow's Milk Allergy. *Pathogens*. 2021;10(10):1328.
- [20] Noormahomed MT, Bourrier T, Albertini M, Boutte P. La persistance de l'allergie au lait de vache à propos de 20 cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2003;43(5):314–21.

Manifestations multisystémiques et analyse génétique chez un enfant atteint du syndrome cardio-facio-cutané

Multisystemic Features and Genetic Analysis in a Child with Cardiofaciocutaneous Syndrome

Amdouni. R ^(1,2), Zairi. R ^(1,2), Ben Ahmed. S ^(1,2), Farhat. R ^(1,2), Jbebli. E ^(1,2),
Rehayem. S ^(1,2), Khemiri. M ^(1,2), Haddad. S ^(1,2)

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

⁽²⁾ Service de Médecine infantile A hôpital d'enfants Béchir Hamza, Tunis, Tunisie

RESUME

Introduction : Le syndrome cardio-facio-cutané (CFC) est une RASopathie rare caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, associant retard du développement, dysmorphie faciale, anomalies cutanées et parfois cardiopathies congénitales.

Observation : Nous rapportons le cas d'un garçon de 6 ans présentant un retard psychomoteur global, une dysmorphie faciale caractéristique, une xérose cutanée et une épilepsie débutée à l'âge de 5 ans, contrôlée par monothérapie. L'imagerie cérébrale a révélé une hypoplasie diffuse du corps calleux. L'analyse génétique par séquençage de l'exome a identifié une mutation faux-sens hétérozygote du gène MAP2K1, compatible avec un CFC de type 3. Le patient bénéficie d'un suivi pluridisciplinaire (neurologique, dermatologique, endocrinien et pédopsychiatrique).

Conclusion : Ce cas illustre un phénotype typique de CFC, souligne l'importance d'une reconnaissance précoce des signes cliniques et de la confirmation génétique, et met en évidence la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée.

Mots clés : syndrome cardio-facio-cutané, RASopathie, retard du développement, dysmorphie faciale, mutation MAP2K1, épilepsie

ABSTRACT

Introduction : Cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome is a rare RASopathy with marked clinical heterogeneity, characterized by developmental delay, facial dysmorphism, cutaneous anomalies, and occasionally congenital heart defects.

Case report : We report the case of a 6-year-old boy presenting with global psychomotor delay, characteristic facial dysmorphism, cutaneous xerosis, and epilepsy onset at 5 years, currently well controlled with monotherapy. Brain imaging revealed diffuse hypoplasia of the corpus callosum. Whole-exome sequencing identified a heterozygous missense mutation in the MAP2K1 gene, consistent with CFC type 3. The patient benefits from multidisciplinary follow-up (neurological, dermatological, endocrinological, and child psychiatric).

Conclusion : This case illustrates a typical CFC phenotype, highlights the importance of early recognition of clinical signs and genetic confirmation, and emphasizes the need for a comprehensive multidisciplinary management plan.

Keywords: cardiofaciocutaneous syndrome, RASopathy, developmental delay, facial dysmorphism, MAP2K1 mutation, epilepsy

Corresponding author:

Dr Amdouni Rim

E-mail : rym.amdouni@hotmail.com

Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

INTRODUCTION

Cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome is a rare genetic disorder belonging to the group of RASopathies, which encompass a spectrum of developmental conditions caused by dysregulation of the RAS/MAPK signaling pathway [1]. RASopathies are characterized by multisystem congenital anomalies, commonly involving the cardiovascular system, craniofacial development, skin, nervous system, and skeletal structures. This group includes Noonan syndrome, Costello syndrome, LEOPARD syndrome, and CFC syndrome, which share overlapping clinical features while also exhibiting distinct manifestations [2]. RASopathies typically result from heterozygous de novo mutations in genes regulating the RAS/MAPK pathway, such as BRAF, MAP2K1, MAP2K2, KRAS, PTPN11, and others. This signaling pathway plays a crucial role in cell proliferation, differentiation, and survival; its disruption leads to a broad clinical spectrum ranging from congenital heart defects and characteristic facial features to cutaneous and hair abnormalities, as well as psychomotor and cognitive developmental delays [3]. Clinically, CFC syndrome is characterized by distinctive craniofacial features, including a broad forehead, hypertelorism, ptosis, a short and broad nose, and retrognathia, in association with congenital heart disease – most commonly pulmonary valve stenosis, ventricular septal defect, atrial septal defect, and valvular abnormalities – along with dermatological and hair manifestations such as dry skin, palmoplantar keratoderma, and sparse, fine hair. Growth retardation and neurodevelopmental delay, including motor delay, language impairment, and variable degrees of intellectual disability, are also frequently observed. Owing to the significant phenotypic overlap with other RASopathies, the clinical diagnosis of CFC syndrome remains challenging [4]. Precise identification of the causative mutation through targeted or whole-exome sequencing is therefore essential to confirm the diagnosis, guide treatment, and offer appropriate genetic counseling.

In this context, we report the case of a patient with CFC syndrome, aiming to describe the clinical manifestations and genetic findings and to contribute to a better understanding of this rare disorder within the RASopathy spectrum.

CASE REPORT

We report the case of Mohamed, a 6-year-old boy, followed up for global psychomotor developmental delay associated with craniofacial dysmorphism. He is the only child in the family, born to non-consanguineous parents, with good adaptation to extrauterine life and no notable family history. Developmental delay was characterized by independent walking acquired at 24 months and delayed speech development until the age of 3 years.

Clinical examination revealed macrocephaly with a

head circumference at +3 standard deviations (SD) and short stature with height at -2.2 SD. Craniofacial dysmorphism included a prominent forehead, hypertelorism, a broad nose with a flat nasal bridge, a wide mouth with thin lips, and low-set ears. The systemic examination was otherwise unremarkable, except for bilateral genu valgum.

As part of the etiological work-up, brain magnetic resonance imaging demonstrated diffuse hypoplasia of the corpus callosum. Given this clinical and radiological presentation, genetic testing was subsequently performed, and whole-exome sequencing (WES) identified a heterozygous missense variant in the MAP2K1 gene (15q22.33), which encodes the mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MEK1), consistent with cardiofaciocutaneous syndrome type 3. A comprehensive multisystem evaluation was then undertaken. Echocardiography and audiological assessment were normal. The patient has been followed by dermatology for cutaneous xerosis and treated with emollients. Additional endocrine investigations and child psychiatry follow-up confirmed severe intellectual disability.

At the age of 5 years, two years after the genetic diagnosis, the patient developed generalized tonic-clonic seizures. Electroencephalography revealed pathological findings with frontal epileptiform discharges, and he was started on antiepileptic therapy. Epilepsy is currently well controlled with antiepileptic monotherapy.

DISCUSSION

Cardiofaciocutaneous syndrome is a rare RASopathy characterized by a variable combination of craniofacial, cutaneous, cardiac anomalies, and developmental delay. The clinical features observed in our patient – including global developmental delay, suggestive facial dysmorphism, and cutaneous anomalies – fall within the spectrum classically described for CFC syndrome. This case adds value as an illustrative example of a MAP2K1-associated CFC phenotype, highlighting the diagnostic and clinical relevance of WES in guiding management.

1. Phenotypic comparison with the literature

Developmental delay, particularly of motor and language milestones, has been reported in more than 80–90% of patients with CFC syndrome [4]. Our patient exhibits a similar profile, with markedly delayed motor and speech acquisition. However, emerging evidence suggests that MAP2K1-associated cases may show a broader range of neurodevelopmental outcomes compared to BRAF-associated CFC, including variability in cognitive and motor impairment. This emphasizes the need for individualized prognostic assessment and early, tailored intervention [5,6]. Neurological involvement, mainly epilepsy as observed in this case, requires regular monitoring, with generally good response to antiepileptic therapy [4]. The onset of seizures two years after the genetic diagnosis underscores the importance of long-term neurolo-

gical surveillance in MAP2K1 cases, even in the absence of early epilepsy. Facial dysmorphism is a major criterion of the syndrome; the features observed in our patient support the initial clinical suspicion. While these traits are not exclusive to CFC, they are frequently observed across RASopathies [7]. Cutaneous anomalies, particularly xerosis, keratosis pilaris, and hair abnormalities, remain more characteristic of MAP2K1-associated CFC and can assist in differential diagnosis [8].

2. Genotype–phenotype correlation

CFC syndrome is most commonly associated with variants in BRAF, followed by MAP2K1, MAP2K2, and, more rarely, KRAS [5]. While phenotypic overlap exists, specific MAP2K1 variants may be associated with less severe neurodevelopmental impairment than BRAF variants, though intellectual disability can still be significant. Detailed variant annotation, including amino acid change and functional studies, is crucial to refine prognostic predictions [5,6]. Our patient harbors a heterozygous missense variant in MAP2K1, with global developmental delay, facial dysmorphism, and cutaneous anomalies consistent with reported MAP2K1-associated phenotypes. This emphasizes the value of molecular confirmation for individualized prognosis, anticipatory guidance, and informed genetic counseling [9].

3. Differential diagnosis

To contextualize this case, it is important to critically compare CFC syndrome with other clinically similar RASopathies (table 1). CFC shares features with Noonan and Costello syndromes. Noonan syndrome typically presents milder dysmorphic features and less prominent skin anomalies, whereas Costello syndrome often manifests with thickened skin, papillomas, and severe hypotonia [7]. A careful evaluation of subtle differences is essential in clinical practice, as misclassification may lead to suboptimal surveillance and management. This highlights the practical relevance of integrating molecular findings with clinical assessment.

Table 1 : Comparative Clinical Features of Selected RASopathies

Feature	Cardiofaciocutaneous syndrome	Noonan Syndrome	Costello Syndrome
Frequency	Very rare	Most common RASopathy	Rare
Psychomotor Development	Moderate to severe developmental delay	Often mild developmental delay	Marked delay with severe hypotonia
Walking Acquisition	Frequently delayed	Possible delay, usually mild	Significant delay; unsteady gait
Facial Features	Broad forehead, ptosis, hypertelorism, low-set ears	Triangular face, ptosis, low-set ears	Coarse facial features, macroglossia, wide mouth
Cardiac Involvement	Pulmonary stenosis, atrial septal defect ventricular septal defect	Hypertrophic cardiomyopathy, pulmonary stenosis	Frequent hypertrophic cardiomyopathy
Skin Abnormalities	Dry skin, keratosis, fine and sparse hair	Soft skin, variable pigmentation	Thick skin, deep folds, papillomas
Growth	Frequent growth retardation	Short stature is common	Severe short stature
Neurological System	Hypotonia, moderate intellectual disability, seizures	Borderline intellectual functioning	Moderate intellectual disability
Tumor Risk	Very rare	Slightly increased (myelodysplastic disorders)	High risk: rhabdomyosarcoma, neuroblastoma

4. Genotype–phenotype correlation

Optimal care for CFC syndrome requires coordinated follow-up across multiple specialties [10], tailored to each patient's manifestations:

- Pediatric neurology and psychomotor follow-up, particularly in cases with developmental delay and epilepsy;
- Cardiology monitoring, even if no major anomalies are present;
- Dermatological care to manage xerosis and other skin abnormalities;
- Regular ophthalmologic and ENT evaluations;
- Individualized educational and child psychiatry support.

A precise genetic diagnosis not only confirms the clinical suspicion but also informs prognosis, guides surveillance strategies, and allows anticipatory management of potential complications. In MAP2K1-associated cases, knowledge of the specific variant can influence monitoring priorities and therapeutic planning.

CONCLUSION

Cardiofaciocutaneous syndrome is a rare RASopathy with marked clinical heterogeneity, which can complicate diagnosis without molecular testing. This case illustrates a typical phenotype, including global developmental delay, characteristic facial dysmorphism, epilepsy, and cutaneous anomalies, emphasizing the need for early recognition. Multidisciplinary care and genetic confirmation are essential to guide management and provide appropriate counselling. This report highlights the value of combining clinical expertise with molecular analysis to improve diagnosis and follow-up in patients with RASopathies.

REFERENCES :

- [1] Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: Developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* juin 2009;19(3):230-6.
- [2] Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-69.
- [3] Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech.* 1 févr 2022;15(2):dmm049107.
- [4] Chen B, Chen S, Xiong J, Yin F. Cardio-facio-cutaneous syndrome with BRAF gene mutation: A case report and literature review. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 28 avr 2021;46(4):432-7.
- [5] Chen J, Che L, Xu C, Zhao S, Yang J, Li M, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome-associated pathogenic MAP2K1 variants activate autophagy. *Gene.* 5 avr 2020;733:144369.

- [6] Scorrano G, David E, Cali E, Chimenz R, La Bella S, Di Ludovico A, et al. The Cardiofacio-cutaneous Syndrome: From Genetics to Prognostic-Therapeutic Implications. *Genes.* 22 nov 2023;14(12):2111.
- [7] Zenker M. Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* déc 2022;190(4):414-24.
- [8] Palit A, Inamadar AC. RASopathies: Dermatologists' viewpoints. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(4):452-63.
- [9] Feng B, Li X, Zhang Q, Wang Y, Gu S, Yao RE, et al. Molecular and phenotypic spectrum of cardio-facio-cutaneous syndrome in Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis.* 11 sept 2023;18(1):284.
- [10] Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* oct 2014;134(4):e1149-1162.

Headache and Visual Symptoms in a Child

Tabarki. B ^(1,2)

⁽¹⁾ Headache and Visual Symptoms in a Child

⁽²⁾ Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

Clinical Presentation :

An 11-year-old previously healthy female presented with a two-week history of progressively worsening headaches associated with transient episodes of blurred vision and pulsatile tinnitus. The headaches were diffuse, throbbing, and more pronounced in the morning, occasionally waking her from sleep. There was no history of fever, vomiting, recent infection, head trauma, or medication use.

On examination, it was noted that she was overweight (BMI > 95th percentile for age) and alert. Additionally, she displayed mild right sixth-nerve palsy. The rest of the neurological and systemic examinations were unremarkable. Fundusoscopic examination and a brain MRI were conducted, as shown in Figures 1a, 1b, and 2.

Figure 1 : (a) Axial T2-weighted brain MRI showing optic-nerve tortuosity and bilateral papillary protrusion (arrow). (b) Sagittal T1-weighted image demonstrating a partially empty sella (circle) and low-lying cerebellar tonsils (line).



Figure 2 : Fundus photograph showing bilateral papilledema (Grade 3).



Figure 2

Questions :

1. What are the findings inferred from Figures 1a, 1b, and 2?
2. What is the most likely diagnosis?
3. How is the diagnosis confirmed?
4. What is the treatment?

Corresponding author:

Tabarki Brahim, MD

Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics Prince Sultan Military Medical City, Riyadh 11159, Saudi Arabia Tel: +966 11 477 7714 Email: btabarki@hotmail.com ORCID: 0000-0001-6240-0489

Headache and Visual Symptoms in a Child

Tabarki. B ^(1,2)

⁽¹⁾ Headache and Visual Symptoms in a Child

⁽²⁾ Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

ANSWERS AND DISCUSSION :

1. Brain MRI reveals optic-nerve tortuosity, bilateral papillary protrusion, an empty sella, and low-lying cerebellar tonsils (Figure 1a and 1b).

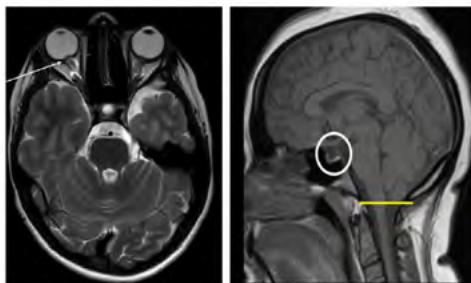


Figure 1a

Figure 1b

Magnetic resonance venography (MRV, not shown) was normal, showing no signs of venous sinus thrombosis or stenosis. Figure 2 shows bilateral papilledema at grade 3.



Figure 2

2. Based on the clinical presentation, funduscopy findings, and neuroimaging, the most likely diagnosis is idiopathic intracranial hypertension (IIH). The primary risk factor identified was being overweight.

3. Confirmation of IIH requires measuring the cerebrospinal fluid (CSF) opening pressure. A lumbar puncture revealed an elevated opening pressure of 30 cm H₂O (normal < 25 cm H₂O) with normal CSF composition.

4. The main treatment for IIH are acetazolamide therapy and weight reduction. Acetazolamide inhibits carbonic anhydrase, thereby reducing CSF production. The recommended dose for children is 25 mg/kg/day (up to 2 g/day) divided into two or three doses. It is important to monitor and correct serum electrolytes and

blood gas, as necessary. Furosemide or topiramate may be used as adjunctive agents to further lower intracranial pressure. Most pediatric cases respond well to first-line medical therapy (1,2). If IIH is refractory to medical treatment, surgical options, such as optic-nerve-sheath fenestration, CSF shunting, serial lumbar punctures, or venous-sinus stenting; may be considered (1-3).

Pediatric IIH is rare but clinically significant, with an estimated incidence of approximately 1 case per 100,000 children. The incidence increases during adolescence, particularly between 12 and 15 years, with a female predominance (1,2).

According to the revised criteria (4,5), the diagnosis of IIH requires:

1. Papilledema is present in 90 to 95 % of patients, either unilaterally or bilaterally. However, even in its absence, the diagnosis should not be ruled out if clinical and CSF findings support raised intracranial pressure. Optical coherence tomography is a useful tool to assess the thickness of the retinal nerve fiber layer surrounding the optic disk. Both visual field and visual acuity should be assessed in these cases.

2. Elevated intracranial pressure (> 25 cm H₂O in non-obese, unsedated children, or > 28 cm H₂O in obese or sedated children). The procedure must be performed in the lateral decubitus position for accurate pressure measurement;

3. Normal neurological examination except for cranial-nerve palsies; 4. Normal CSF composition; 5. Normal neuroimaging with no secondary cause of intracranial hypertension.

The most concerning complication of IIH is irreversible visual impairment, which may occur in up to 10% of children (2). Regular ophthalmologic monitoring is essential to prevent permanent visual loss.

REFERENCES :

- [1] Horton JC. Idiopathic Intracranial Hypertension. N Engl J Med. 2025;393:1409-1419.
- [2] Beys-Kamnarokos E, Mavridis I. Idiopathic Intracranial Hypertension in Neonates, Infants, and Toddlers. J Clin Med. 2025;14:5084.

- [3] Friso S, Giacobbo V, Toscano LM, Baldo B, Guariento C, Lacarra F, et al. A systematic review of surgical and interventional radiology procedures for pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Front Pediatr.* 2024;12:1466688.
- [4] Friso S, Giacobbo V, Toscano LM, Baldo B, Guariento C, Lacarra F, et al. A systematic review of surgical and interventional radiology procedures for pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Front Pediatr.* 2024;12:1466688.
- [5] Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2013;81:1159–1165.