

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BAKR BELKAID- TLEMCCEN
Faculté de Médecine Dr BENZERDJEB BENAOUA
Centre de Pédiatrie B Boudghen
PR : BENDEDDOUCHE S

Mémoire

En vue

De l'obtention du diplôme de docteur en Médecine

Thème

Les hyperplasies congénitales des surrénales

Réalisé par :

* *Alsalama Tarek*

Sous l'encadrement de :

* *Dr BOURICHE K*

* *Pr BENDEDDOUCHE S*

ANNEE UNIVERSITAIRE/ 2015 - 2016

Remerciement

En préambule à ce mémoire, je remercie ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces années d'études.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Mes remerciements sincères à Dr BOURICHE K ainsi qu'à Pr BENDEDDOUCHE S qui en tant qu'encadreurs de mémoire, se sont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'ils ont bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Liste des abréviations

Chapitre I Partie théorique

I. Introduction.....	1
II. Rappels.....	1
II.1. Historique de l'hyperplasie congénitale des surrénales.....	1
II.2. Développement embryologique des surrénales.....	2
II.3. Fonctionnalité et rôle de la surrénale fœtale	2
II.4. Biosynthèse des hormones stéroïdiennes	3
II.5. Physiopathologie.....	7
III. Génétique moléculaire.....	9
III.1. Locus de la 21-hydroxylase	9
III.2. Lésions génétiques affectant CYP21.....	10
III.3. Corrélations génotype/phénotype	11
IV. Formes cliniques.....	12
IV.1. Formes classiques.....	12
IV.2. Formes non classiques	16
V. Les examens paracliniques.....	17
V.1. Les formes classiques.....	17
V.2. Les formes non classiques.....	17
VI. Prise en charge thérapeutique	19
VI.1. Objectifs principaux	19

VI.2. Professionnels impliqués	20
VI.3. Traitements médicamenteux spécifiques.....	20
VI.4. Prise en charge chirurgicale.....	25
VI.5. Prise en charge psychologique.....	28
VI.6. Information et éducation des patients et des parents.....	28
VI.7. Pronostic	29

Chapitre II Partie pratique

I. Matériel et méthode	30
I.1. Patients.....	30
I.2. Méthode d'étude	30
II. Observation.....	31
III. Etude descriptive	34
III.1. analyse des paramètres épidémiologiques.....	34
III.2. antécédents.....	36
III.3. Donnes clinique.....	38
III.4. Exploration biologiques	38
III.5. Traitement	39
III.6. L'évolution	40

Résumé

Références bibliographiques

ABREVIATIONS

11 β OH: 11 β hydroxylase

17 OHP : 17 hydroxy progestérone

21-OH : 21 hydroxylase

3 β HSD : 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase

AC : âge chronologique

ACTH : hormone adrenocorticotropique

ADS : anomalie de différenciation du sexe

AO : âge osseux

ATB: antibiothérapie

CYP 17 : gène de la 17 α hydroxylase

CYP11B2 : gène de la 11 β hydroxystéroïdes déshydrogénase

CYP21 : gène de la 21 hydroxylase

DHA : déshydratation aigue

DOC : désoxycorticostérone

DS: déviation standard

ECBU : examen cytbactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

F : féminin

FC : fréquence cardiaque

FR: fréquence respiratoire

FSH: follicule stimulating hormone

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales

HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone

HTA : hypertension artérielle

IM : intramusculaire

IV : intraveineuse

LH: hormone lutéale

M : masculin

N : normal

NFS: numération formule sanguine

NSE : niveau socio-économique

OGE : organes génitaux externes

PL : ponction lombaire

Plq : plaquette

RSP : retard staturo-pondéral

SA : semaines d'aménorrhée

S-DHEA : dihydroepiandrostenedione sulfate

Supl: suppléments

T : température

Chapitre I
Partie théorique

I. Introduction

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS); définit comme un trouble endocrinien héréditaire à transmission autosomique récessive) par un déficit des enzymes de la stéroïdogénèse. La plus fréquente des HCS, par déficit en 21-hydroxylase (95% des HCS), Plus rarement on retrouve des déficits en: 3 bêta déshydrogénase, 17 hydroxylase, 11 bêta hydroxylase qui ont des présentations cliniques particulières.

Le déficit entraîne différents troubles en l'absence de traitement, notamment des perturbations de la croissance et de la puberté.

La glande surrénale a tendance à s'hypertrophier sous l'effet d'une stimulation par l'hypophyse, pour essayer de compenser le déficit.

II. RAPPELS

II.1. Historique de l'hyperplasie congénitale des surrénales

La première description anatomo-pathologique d'un cas d'hyperplasie congénitale de la surrénale (HCS) remonte à 1865. Dans un mémoire intitulé « Apparences viriles chez une femme », le Docteur Luigi De Crecchio, Professeur d'Anatomie à Naples relate une observation complète et très détaillée d'un étonnant cas « d'hermaphrodisme ». Observation complète car elle décrit l'histoire du patient (de la patiente...) depuis sa naissance jusqu'à sa mort. L'observation est très détaillée par les éléments que le compte-rendu d'autopsie apporte. Outre l'absence de testicules, la présence d'un hypospadias, d'un utérus et de trompes tous normaux, il est question de glandes surrénales hypertrophiées « d'un volume qui se rapproche beaucoup de celui des reins ». L'élément frappant de cette observation est la présence d'une prostate qui « ne présente aucune anomalie »

II.2. Développement embryologique des surrénales

La surrénale humaine a une double origine embryologique : mésoblastique et neuroectoblastique.

À la 4^{ème} semaine les premières cellules sont identifiables/ sous forme d'un épaissement adjacent à la crête génitale.

Ces cellules prolifèrent et migrent à l'extrémité de la partie crâniale du mésonéphros à la 5^{ème} semaine.

À partir de la 8^{ème} semaine, s'individualisent les deux zones de la corticosurrénale fœtale: le cortex permanent et le cortex fœtal.

La 3^{ème} zone/ de transition/s'individualise au cours du 2^{ème} trimestre qui synthétiserait également les androgènes.

Involution du cortex fœtal commence au 5^{ème} mois de la grossesse et se poursuit après la naissance; le cortex fœtal disparaît totalement un an après la naissance.

II.3. Fonctionnalité et rôle de la surrénale fœtale

La surrénale fœtale capable de la production de DHEA-S débute vers la 8e semaine. Elle est multipliée par 100 autour de la 12eme semaine. L'origine de cette sécrétion serait le cortex fœtal qui possède toutes les enzymes de la stéroïdogenèse à l'exception de la 3 β - hydroxstéroïde déshydrogénase (3 β -HSD).

Dès la 8-12^{ème} semaine La production de cortisol est débute

La répartition des enzymes de la corticostéroïdogenèse dans les surrénales fœtales :

- Le cortex permanent exprime toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la CYP17 (P450 C17). Il est donc capable de synthétiser des minéralocorticoïdes, / en particulier l'aldostérone / cette zone serait l'équivalent de la zone glomérulée de l'adulte

- Le 3^{ème} zone / La zone de transition synthétiserait le cortisol elle serait l'équivalent de la zone fasciculée de la surrénale adulte.

- La zone fœtale présente toutes les enzymes de la stéroïdogénèse, sauf la 3 β -HSD. Cette zone serait l'équivalent de la zone réticulée de l'adulte.

II.4. Biosynthèse des hormones stéroïdiennes

Les stéroïdes surrénaliens sont synthétisés à partir du cholestérol qui provient principalement des lipoprotéines circulantes. Cette synthèse se fait par la succession de réactions enzymatiques. Deux familles d'enzymes sont impliqués dans la stéroïdogénèse surrénalienne : les cytochromes P450 et les hydroxystéroïdes déshydrogénases (ou oxydoréductases).

Elles sécrètent des substances indispensables à la vie groupées dans trois catégories:

- Les hormones glucocorticoïdes: cortisol et corticostérone.
 - Les hormones minéralocorticoïdes : aldostérone.
 - Et les androgènes surrénaliens, qui sont également sécrétés par les gonades (testicules ou ovaires).
- Le cortisol et les autres hormones gluco-corticoïdes ont un rôle très important dans la régulation des grandes fonctions l'organisme.

Sur le métabolisme glucidique, le cortisol a une action hyperglycémiant et favorise la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène dans le foie. La sécrétion de cortisol varie au cours de la journée. Sur le métabolisme protidique, il favorise à doses élevées le catabolisme protéique (la destruction des protéines en formant des acides aminés) et entraîne un bilan azoté négatif (Elle est augmentation de la créatinine dans les urines).

- L'aldostérone provoque la rétention du sodium par l'organisme et la fuite urinaire du potassium et joue un rôle sur la pression artérielle ; elle joue également un rôle dans l'équilibre acido-basique. Elle agit essentiellement au niveau du rein.

II.4.1. Stéroïdogenèse surrénalienne

- **Synthèse des minéralocorticoïdes**

Sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17 α -hydroxylase (CYP17), ce qui oriente la pregnénolone vers la transformation en corticostérone sous l'action de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, de la 21-hydroxylase et de la 11 β -hydroxylase. La conversion de la corticostérone en aldostérone est effectuée par l'aldostérone synthétase, enzyme qui s'exprime exclusivement dans la zone glomérulée.

- **Synthèse des glucocorticoïdes**

La synthèse des glucocorticoïdes est assurée dans la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17 α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la pregnolone en 17 hydroxy-pregnénolone.

- **Synthèse des androgènes**

Les androgènes surrénaliens sont synthétisés dans la zone fasciculée. La présence des deux activités de P450c17 (17 α -hydroxylase et 17, 20-lyase) dans cette zone, induit la synthèse des androgènes surrénaliens: déhydroépiandrostérone (DHEA) et δ 4-androstènedione. Les androgènes surrénaliens constituent des substrats pour une synthèse périphérique de testostérone sous l'effet de la 17 β -hydroxystéroïdedéshydrogénase (17 β -HSD).

II.4.2. Régulation des synthèses surrénaliennes

La régulation de la synthèse du cortisol dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, l'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) détermine essentiellement la sécrétion de cortisol. Cette dernière suit le rythme circadien de la production d'ACTH. Le principal stimulant de la sécrétion de l'ACTH est la Corticotrophine Releasing Hormone (CRH) qui provient des noyaux hypothalamiques. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse.

L'ACTH possède également, en synergie avec des facteurs de croissance, un effet trophique sur les surrénales. La sécrétion d'aldostérone est régulée principalement par le système rénine-angiotensine-aldostérone mais également par la kaliémie et dans une moindre mesure et de façon transitoire par l'ACTH qui stimule la synthèse des précurseurs de l'aldostérone. La sécrétion des androgènes surrénaliens est stimulée par l'ACTH. Ces androgènes n'exercent pas de rétrocontrôle sur la sécrétion d'ACTH. Produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, l'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) détermine

essentiellement la sécrétion de cortisol. Cette dernière suit le rythme circadien de la production d'ACTH.

II.4.3. Evolution de la régulation des fonctions surrénaliennes durant la vie fœtale

Pendant la vie fœtale, l'ACTH est clivée en α MSH et corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP). Les rôles de l'ACTH et de ses fragments sur la régulation du fonctionnement des surrénales fœtales sont controversés. Ces peptides sont détectés dans la circulation fœtale vers la 12e semaine de la grossesse. L'existence d'une régulation hypophysaire est cependant confirmée par l'atrophie des surrénales fœtales observée en cas d'anencéphalie.

II.4.4. Rôle des androgènes dans la différenciation sexuelle

Pour le fœtus masculin, la production d'androgènes débute avec le développement des cellules de Sertoli, à partir du 60e jour de gestation. Elle atteint son maximum chez l'embryon de 15-20 cm (17-21 semaines) et décline ensuite. Au niveau des tissus cibles, la testostérone testiculaire traverse la membrane des cellules-cibles sous la forme libre. Elle est réduite en 5α -dihydrotestostérone (DHT) par une enzyme spécifique, la 5α -réductase. La DHT se lie ensuite au récepteur des androgènes (RA) pour activer la transcription des gènes-cibles spécifiques. La DHT a pour le RA une affinité supérieure à celle de la testostérone et la dissociation du complexe est plus lente. La transformation de la testostérone en DHT est donc une étape d'amplification. La 5α -R2 est l'enzyme impliquée dans la différenciation des OGI du fœtus masculin. La chronologie et la topographie de la capacité de la testostérone dans les zones de différenciation sexuelle ont été particulièrement étudiées par Siteri et Wilson.. La testostérone induit le développement des canaux de Wolff, qui, en son absence, régressent entre la 10e et

12e semaine. Les canaux de Wolff n'acquerront l'activité 5 α -réductase que plus tard (9-11 cm, 13-14 semaine). C'est donc la testostérone elle-même qui est active. Au niveau des OGE au contraire, la 5 α -réductase est présente avant même toute sécrétion de testostérone. C'est la dihydrotestostérone qui est l'hormone active, la testostérone ne jouant là qu'un rôle de prohormone. Il existe donc une dualité de la stimulation hormonale par les androgènes chez le fœtus masculin : la testostérone stimule la différenciation des OGI tandis que la dihydrotestostérone assume la différenciation des OGE.

II.5. physiopathologie

- Déficit en cortisol et aldostérone: insuffisance surrénale.
- Hypersécrétion d'ACTH d'où hyperplasie des glandes surrénales.
- Augmentation des précurseurs des corticoïdes en amont du bloc enzymatique: 17 OH progestérone.
- Augmentation de la synthèse des androgènes surrénaliens (seule des trois voies de la corticosurrénale qui n'utilise pas la 21OHase).

II.5.1. Mécanismes physiopathologiques des anomalies du développement sexuel au cours de L'HCS chez la fille

- Il s'agit d'une anomalie du développement des organes génitaux externes qui rentre dans la classification des anomalies, par un excès d'androgènes après la mise en place de l'appareil génital interne de type féminin puisque la formule caryotypique est 46 XX.
- La différenciation sexuelle du tractus génital s'accomplit, nous l'avons vu, après la détermination gonadique. A trois semaines de développement du fœtus les

gonades sont visibles. A ce stade précoce, les gonades masculines et féminines ont le même aspect. Le développement sexuel interne et externe est constitutivement de type féminin. A partir de sept semaines, la différenciation de la gonade, soit en ovaire, soit en testicule, débute. L'élément clef est l'expression du gène SRY dans les cellules destinées à se différencier en cellules de Sertoli testiculaires. De façon concomitante, l'hormone antimüllérienne synthétisée par les cellules de Sertoli, oriente vers une différenciation masculine : elle induit la régression des canaux de Müller mésonéphrotiques. L'étape suivante de la différenciation masculine est le développement des cellules de Leydig. La sécrétion d'androgènes par les cellules de Leydig est nécessaire à la présence des OGI de type masculin. Dans le même temps, les canaux de Müller régressent en laissant pour vestiges les hydatides et l'utricule prostatique. En l'absence de ces facteurs de différenciation orientant vers un phénotype masculin, les OGI seront de type féminin. . Ainsi, dans le cadre de la différenciation masculine (SRY présent) le défaut de gonade, l'absence ou le retard de sécrétion hormonale, le défaut des récepteurs périphériques vont entraîner un défaut de masculinisation. Le développement d'un phénotype sexuel féminin ne nécessite pas la présence d'œstrogènes. Chez la fille, ce sont les canaux de Müller qui persistent, formant les trompes avec leur pavillon, l'utérus, et la partie supérieure du vagin. Le sinus urogénital devient le vestibule avec les glandes de Bartholin, il forme la partie inférieure du vagin. Le tubercule génital devient le clitoris, les plis génitaux restent séparés en petites lèvres, les bourrelets forment les grandes lèvres. Les canaux de Wolff régressent en laissant quelques vestiges : hydatide pédiculée, épophore, paraphore et organes de Gartner.

- La différenciation féminine est un phénomène plus tardif.
- La masculinisation d'un fœtus féminin ne peut s'expliquer que par un excès d'hormones virilisantes. 47 Après réduction, la 5 α -réductase, la

dihydrotestostérone (DHT), dérivé actif de la testostérone, se fixe sur les récepteurs spécifiques et réalise la virilisation des OGE et du sinus urogénital. Cette imprégnation androgénique peut également entraîner le développement des reliquats embryonnaires qui subsistent à partir des canaux de Wolff : organes de Gartner, hydatide pédiculée, épophore et paraphore. Ainsi, à partir du sinus urogénital, un reliquat embryonnaire stimulé par les androgènes pourrait conduire à la présence d'un tissu prostatique.

III. Génétique moléculaire

Le déficit en 21-Hydroxylase est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Les patients atteints de cette maladie sont donc porteurs d'une mutation sur les deux chromosomes, l'un d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle.

III.1. Locus de la 21-hydroxylase

Le gène codant pour le cytochrome P450C21 (CYP 21) est localisé sur le bras court du chromosome 6. Deux gènes dupliqués sont associés au cytochrome P450c21 : il existe un gène actif (CYP21) et un pseudogène (CYP21P) situés en tandem au locus 6p21.3. Ces gènes se situent dans la région de la classe III du complexe d'histocompatibilité (HLA). Ils sont adjacents aux gènes C4A et C4B qui codent pour la fraction C4 du complément.

Seul le gène CYP21 est fonctionnel et conduit à la production du cytochrome P450c21. Le pseudogène CYP21P a été rendu inactif par plusieurs transformations (délétion, insertion et substitution de bases dans plusieurs exons). La grande homologie de structure entre les deux fragments dupliqués C4A-CYP21P et P-C4B-CYP21 est à l'origine de fréquents réarrangements

(duplication), délétion, conversion génétique) et d'échanges entre CYP21 et son pseudogène CYP21P qui conduisent à un gène CYP21 non fonctionnel.

III.2. Lésions génétiques affectant CYP21

Les lésions génétiques qui affectent l'activité du gène CYP21 sont de deux types : il peut s'agir de réarrangements importants survenant dans la région portant le gène ou son pseudogène qui entraînent généralement une altération importante de la fonctionnalité du gène ou bien de mutations ponctuelles.

- Les réarrangements La méthode de Southern, d'abord utilisée, a permis de mettre en évidence une large délétion de 30kb et une large conversion génique de CYP21 et de son pseudogène. Ces lésions aboutissent à la création d'un gène hybride CYP21P/CYP21 dont l'extrémité 5' provient de CYP21P et l'extrémité 3' de CYP21. Ces deux anomalies conduisent à l'abolition complète de l'activité de CYP21 et sont donc responsables du phénotype forme classique avec perte de sel.

- Les mutations ponctuelles Environ 75 % des chromosomes étudiés ne présentent pas d'anomalie du gène CYP21 détectable par la méthode de Southern. Les techniques d'amplification de l'ADN par PCR, puis les techniques de séquençage du gène entier, ont montré que la grande majorité des lésions sont des mutations ponctuelles. Une centaine de mutations ponctuelles rarissimes, voire individuelles, ont été décrites. Une quinzaine de mutations ponctuelles, dont la sévérité a été démontrée par des études in vitro, ont été décrites dans la littérature. Ses mutations sont responsables soit de l'abolition totale de l'activité 21 -hydroxylase, soit d'une diminution plus ou moins importante de cette activité expliquant les variants phénotypiques.

- Les autres mutations Il existe, d'une part, des mutations sévères, mutations non sens, aboutissant soit à une altération sévère de la fonction du gène CYP21 avec activité enzymatique résiduelle nulle soit à une altération conduisant à une forme classique mais la perte de sel n'est pas retrouvée chez tous les patients porteurs de cette mutation.

Par ailleurs, des mutations modérées affectent de manière moins marquée l'activité de CYP21 avec une activité résiduelle de 30 %.

III.3. Corrélations génotype/phénotype

L'étude d'un grand nombre de patients par différentes équipes a permis de déduire des correspondances entre la sévérité de l'attente clinique et les lésions du gène CYP21. Il a été bien établi que le phénotype est déterminé par l'allèle portant la mutation la moins sévère. Les mutations identifiées au niveau du gène CYP21A2 peuvent être groupées en trois catégories suivant l'activité enzymatique résiduelle déduite des études in vitro.

- Mutations nulles, associées à la forme classique avec perte de sel.
- Mutations laissant persister une faible activité enzymatique cependant suffisante pour empêcher la perte de sel à la naissance.
- Mutations avec une activité enzymatique résiduelle de 20 à 70 % associées à la forme non classique.

Ainsi, au plan fonctionnel :

- La présence de deux mutations sévères (ponctuelles, larges délétions, conversion) peut être responsable du phénotype de la forme classique dite avec perte de sel.

- La mutation I172N dans l'exon 4 permet le maintien d'une très faible activité résiduelle de P452c21 (environ 1%), elle est responsable de la forme classique dite virilisante pure.
- La mutation IVS2-13A/G de l'intron 2 est responsable d'une forme classique sans perte de sel.
- Les mutations modérées sont à l'origine du phénotype forme non classique.

CYP21 est le cytochrome pour lequel le plus grand nombre de substitutions d'acides aminés (mutations et polymorphismes) a été décrit. L'analyse moléculaire de plus de 6400 allèles du gène CYP21 a permis d'affiner la répartition des mutations fréquentes. La mise en évidence de lésions géniques complexes souligne la nécessité d'une exploration moléculaire complexe et fiable afin de pouvoir proposer aux familles concernées, un conseil génétique le plus précis possible.

IV. Formes cliniques

IV.1. Formes classiques

Par définition, ce sont les formes sévères de la maladie qui s'expriment déjà in utéro. Le bloc enzymatique est suffisamment important pour entraîner une hyperproduction de Δ^4 qui sera converti en testostérone dans de nombreux tissus, puis en dihydrotestostérone par la 5α -réductase présente dans le tubercule génital. A la période critique de la différenciation des organes génitaux externes, le bourrelet génital est très sensible à l'action de testostérone et de dihydrotestostérone. De ce fait, les fœtus féminins sont masculinisés. Par contre, chez le fœtus masculin qui a une sécrétion testiculaire normale un apport supplémentaire de T et DHT n'a aucun effet sur la différenciation sexuelle. Ainsi,

au cours de l'hyperplasie congénitale chez la fille, l'ambiguïté des OGE liée à l'hyperandrogénie in utero, présente des aspects de gravité variable, allant de l'hypertrophie modérée du clitoris, avec ou sans fusion postérieure des bourrelets génitaux, à un phénotype masculin avec un pénis et des bourses scrotales. Nous devons à Prader la classification des différents stades de virilisation.

Le déficit en minéralocorticoïdes est responsable d'une hyponatrémie sévère avec hyperkaliémie et acidose. Ce tableau d'insuffisance surrénale aiguë avec perte de sel majeure se développe précocement en période néo-natale. Le déficit en glucocorticoïdes affecte le métabolisme glucidique et aggrave le collapsus cardiovasculaire. Ces nouveau-nés peuvent présenter des hypoglycémies sévères avec risque important de convulsions et de séquelles neurologiques graves.

On distingue deux sous-groupes de formes classiques les formes avec perte de sel et les formes sans perte de sel.

a. Formes avec perte de sel +++ (75 %)

Les formes avec perte de sel (salt wasting SW) représentent la grande majorité (80-90 %).

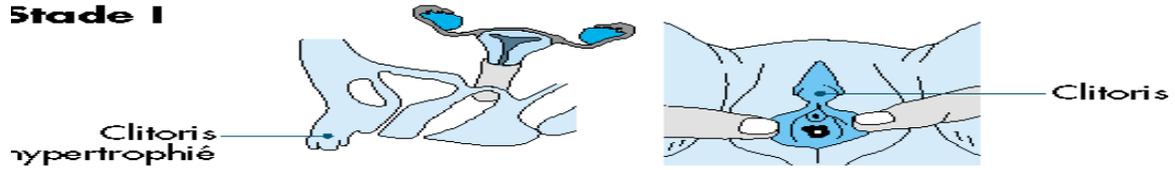
- Hyperandrogénie: Chez la fille: une masculinisation des OGE de gravité variable mais OGI normaux Pas d'anomalie des OGE chez le garçon (Dans les 2 sexes, hyperpigmentation des OGE).

- Déficit en minéralocorticoïdes: Perte de sel avec déshydratation, risque de collapsus et de décès parfois très rapide, généralement pendant la deuxième semaine de vie.

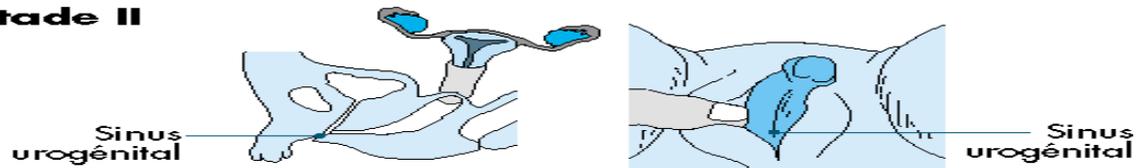
- Déficit en glucocorticoïdes: aggrave le collapsus cardiovasculaire Hypoglycémies par fois sévères.

• Masculinisation: stades de Prader

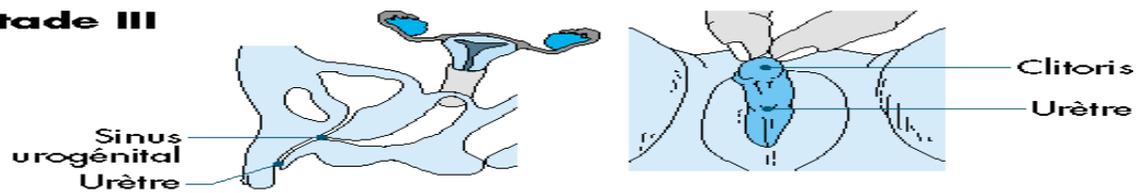
Stade I



Stade II



Stade III



Stade IV



Classification de Prader

- **stade 1 :**
hypertrophie clitoridienne, fente vulvaire normale.
- **stade 2 :**
hypertrophie clitoridienne, fusion postérieure des grandes lèvres, les orifices urétral et vaginal demeurent distincts.
- **stade 3 :**
hypertrophie importante du clitoris, fusion quasi complète des grandes lèvres entourant un orifice unique qui débouche sur un sinus urogénital
- **stade 4 :**
verge plus ou moins développée, recouverte d'un prépuce incomplet, fusion complète des bourrelets génitaux, orifice urogénital unique et de petite taille à la base de la verge donc aspect d'hypospade périnéal avec sinus urogénital bas
- **stade 5 :**
la verge est bien développée; le prépuce circonférentiel est complet; l'orifice urogénital est à l'extrémité du gland. Le scrotum est plat et vide.

b. **Forme virilisante pure**

Forme « virilisante pure » (sans perte de sel) Cette forme est visible à la naissance uniquement chez les petites filles, qui présentent des anomalies des organes génitaux externes. Le clitoris est pratiquement toujours trop développé (hypertrophie du clitoris). Il est parfois aussi développé que le pénis d'un petit garçon. De plus, les deux grandes lèvres peuvent ressembler à des bourses, partiellement fusionnées, avec un excès de peau leur donnant un aspect plissé et pigmenté. Elles cachent parfois l'entrée du vagin dont le développement est souvent incomplet. Ces modifications peuvent être plus ou moins visibles selon les cas. Ce phénomène est appelé « virilisation ». Dans certains cas, la virilisation est tellement importante que la petite fille est considérée à tort comme un petit garçon.

Cependant, les organes génitaux internes (utérus et ovaires) sont normaux. Chez les petits garçons, en revanche, les organes génitaux sont normaux à la naissance (le pénis peut être parfois un peu trop développé). En l'absence de traitement, les garçons et les filles atteints grandissent très vite dans l'enfance. Chez les filles comme chez les garçons, les premiers signes de la puberté apparaissent très tôt, parfois dès l'âge de deux ou trois ans dans les cas sévères. Ces signes comprennent principalement au début, le développement de la pilosité du pubis, des aisselles et du reste du corps, l'augmentation de la taille du pénis (ou du clitoris) et un changement de tonalité de la voix chez les petits garçons. Le développement des seins chez la fille et des testicules chez le garçon se produit ensuite. Cette puberté précoce entraîne, en l'absence d'un traitement spécifique, un arrêt prématuré de la croissance. Les personnes atteintes seront finalement des adultes relativement plus petits que la moyenne.

IV.2. Formes non classiques

Forme non classique ou crypte peut se manifester dans l'enfance par une pilosité au niveau du pubis, une accéléritique (c'est-à-dire cachée) Cette forme est beaucoup plus fréquente. Elle ralentit la croissance, et chez le garçon par une augmentation de la taille de la verge. Souvent, elle n'apparaît qu'à l'adolescence avec une pilosité excessive (hirsutisme), des règles irrégulières, et plus tard, des difficultés à avoir des enfants (troubles de la fertilité). Cette forme peut passer totalement inaperçue, à moins qu'un scanner de l'abdomen ne soit réalisé, qui montrera une augmentation de la taille des glandes surrénales.

Autres formes rares d'hyperplasie congénitale des surrénales D'autres formes plus rares d'HCS peuvent se manifester par une augmentation de la

pression artérielle (hypertension), sans perte de sel, avec ou sans virilisation selon l'enzyme dont la diminution est à l'origine de la maladie.

V. Les examens paracliniques

V.1. Les formes classiques

Au diagnostic, le bilan sanguin a pour but d'établir en urgence le diagnostic de syndrome de perte de sel (association hyponatrémie à natriurèse conservée, hyperkaliémie à kaliurèse basse et acidose) afin de débiter le plus rapidement possible le traitement. Le taux élevé de la 17-hydroxyprogestérone sérique confirme le diagnostic Seuil 17OHpro > 25 nmol/l, ou 40 nmol/l chez prématuré (< 37 SA). Le test de stimulation à l'ACTH est inutile, le taux de base du métabolite en amont du bloc enzymatique étant suffisant pour faire le diagnostic. Les dosages de Δ^4 -androstènedione et de testostérone sont également informatifs et sont corrélés à l'élévation de la 17-hydroxyprogestérone. La synthèse d'aldostérone étant contrôlée par le système rénine-angiotensine, la rénine ou l'activité rénine plasmatique, marqueur indirect de la déplétion sodée, est élevée en cas de perte de sel. Elle est beaucoup plus informative que le taux d'aldostérone. L'échographie surrénalienne n'est pas nécessaire pour le diagnostic. L'échographie pelvienne et la génitographie peuvent être utiles pour préciser la sévérité de la malformation des organes génitaux. L'échographie pelvienne et le caryotype (ou la recherche du gène SRY) sont souvent prescrits en première intention devant un nouveau-né présentant une anomalie des organes génitaux externes. L'étude en biologie moléculaire du gène CYP21A2 du patient permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène (relation génotype-phénotype). L'étude génétique familiale (2 parents, frères et sœurs) est aussi proposée. Ces études doivent être envisagées rapidement après le début de la prise en charge.

V.2. Les formes non classiques

Le taux de base de 17-hydroxyprogestérone est le plus souvent supérieur aux valeurs normales pour l'âge mais il peut être normal dans un petit nombre de cas. Le test de stimulation à l'ACTH confirme le diagnostic si besoin. Les valeurs de 17-hydroxyprogestérone selon les formes cliniques sont résumées dans l'annexe 6. Ces valeurs sont données à titre indicatif, le diagnostic d'HCS se faisant sur des arguments cliniques et biologiques associant les taux de 17-hydroxyprogestérone, $\Delta 4$ - androstènedione et testostérone. Les valeurs normales de ces dosages hormonaux diffèrent selon les techniques utilisées et les laboratoires.

- Si nécessaire Dans les formes classiques et les formes non classiques traitées :
 - Glycémie, insulinémie à jeun à partir de la puberté, ou avant en cas d'excès pondéral.
 - Ca/Ph, 25OH vitamine D, PTH, phosphatases alcalines en début de puberté, puis en fin de croissance en cas de normalité.
 - Age osseux tous les 2 ans pendant l'âge pédiatrique (plus fréquent si progression rapide de l'âge osseux).
 - Ostéodensitométrie en fin de croissance ou avant si les radiographies standards ou le bilan phosphocalcique sont anormaux ;
 - Echographie pelvienne (chez la fille) et testiculaire systématique à la puberté (début et fin), plus précoce en cas de complications (puberté précoce, troubles des règles, hyperandrogénie, palpation d'inclusions testiculaires).

- Cycle de 17-hydroxyprogestérone sur 24 heures (dosage toutes les 4 heures) en cas d'équilibre hormonal difficile.

- Inhibine B, Follicule Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH) voire spermogramme à la fin de la puberté en cas d'inclusion testiculaire.

- Dans les formes non classiques non traitées : en cas d'accélération de la vitesse de croissance (en dehors de la période pubertaire), de signes de puberté précoce, de pilosité pubienne rapidement évolutive, d'accélération de la maturation osseuse, de signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, troubles des règles) :

- * Δ 4-androstènedione, testostérone, 17-hydroxyprogestérone, +/- sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA).

- * Echographie pelvienne.

- * Age osseux.

VI. Prise en charge thérapeutique

VI.1. Objectifs principaux

- Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant.

- Permettre la compréhension de la maladie.

- Prévenir les décompensations aiguës: éducation, adaptation aux situations de stress.

- Optimiser la croissance et la taille adulte, prévenir l'excès pondéral.

- Dépister et éviter les complications à long terme.

- Obtenir chez la fille un aspect d'organes génitaux externes féminins et fonctionnels.
- Eviter l'hyperandrogénie (hirsutisme, morphotype).
- Permettre une fertilité normale.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire aux âges pédiatrique et adulte.
- Prévenir et prendre en charge les complications psychologiques.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

VI.2. Professionnels impliqués

- Pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte, gynécologue, généticien clinicien, chirurgien(ne) pédiatrique et adulte (formée à la chirurgie des organes génitaux externes).
- Médecin traitant.
- Psychologue.
- Infirmier(ère), diététicien(ne).
- Assistante sociale.

VI.3. Traitements médicamenteux spécifiques

Le traitement hormonal substitutif à vie associe l'hydrocortisone (glucocorticoïde de choix pour le déficit en cortisol), la 9-alpha-fludrocortisone (pour le déficit en minéralocorticoïdes) en cas de perte de sel, ainsi qu'une supplémentation sodée (durant les premiers mois de vie). Le traitement peut être difficile à équilibrer en raison des problèmes d'observance et de la nécessité

d'adapter les doses. Il doit être initié, expliqué et suivi par un pédiatre endocrinologue dans un centre de référence ou de compétence. La sécrétion physiologique de cortisol chez l'enfant se situe autour de 6 à 9 mg/m² /j ; cependant, la dose d'hydrocortisone nécessaire pour freiner la sécrétion d'androgènes surrénaliens est souvent plus élevée.

VI.3.1. En période néonatale, dans les formes classiques

- En cas d'HCS diagnostiquée par le dépistage ou sur les anomalies des organes génitaux chez la fille avec état clinique satisfaisant hydrocortisone : 30-50 mg/m² /j en 2 ou 3 prises par voie orale à diminuer progressivement jusqu'à 20 mg/m² /j avant la fin du 1er mois ;

fludrocortisone (9-alpha-fludrocortisone) : 40-100 µg/j (en fonction du poids, de la tension artérielle et du résultat du ionogramme sanguin) en 1 ou 2 prises par jour par voie orale ;

NaCl : 500 mg x 3 à 4/j par voie orale (à répartir en fonction du nombre des repas).

- En cas de signes d'insuffisance surrénalienne aiguë : hospitalisation traitement d'urgence : réhydratation intraveineuse avec apport de glucocorticoïdes et de sel et apport de minéralocorticoïdes par voie intramusculaire.

Relais par un traitement oral lors de la normalisation clinique (prise de poids, disparition des troubles digestifs) et biologique (ionogramme sanguin) (voir ci-dessus).

Le traitement sera adapté à l'évolution clinique (poids, état d'hydratation, diurèse, tension artérielle) et biologique (ionogramme sang et rénine, 17-hydroxyprogestérone, Δ 4- androstènedione et/ou testostérone).

VI.3.2. En dehors de la période néonatale à l'âge pédiatrique, dans les formes classiques

- En situation non urgente hydrocortisone : 10-18 mg/m² /j en 2 ou 3 prises 9-alpha-fludrocortisone. Dans les formes avec perte de sel, les doses usuelles varient entre 50 et 100 µg/j. Dans les formes virilisantes pures, classiquement la substitution par 9-alpha-fludrocortisone n'est pas nécessaire ; NaCl jusqu'à diversification alimentaire complète (2 ans) puis apport de sel libre.
- En situation urgente L'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale. Les signes cliniques et biologiques sont résumés dans l'annexe 14. Son traitement est urgent, réalisé en milieu hospitalier dans un centre spécialisé ou dans l'hôpital de proximité en lien avec les médecins du centre de référence ou de compétence. Le traitement se fait par voie parentérale et selon un protocole thérapeutique bien défini.

VI.3.3. À l'adolescence et à l'âge adulte dans les formes classiques À l'adolescence

L'obtention d'un équilibre hormonal adéquat nécessite souvent d'augmenter les doses d'hydrocortisone sans dépasser 20 mg/m² /j dans la mesure du possible ; elle nécessite également de reprendre l'éducation du patient. Chez l'adulte, l'hydrocortisone est donnée en 2 ou 3 prises par jour. Le traitement par 9-alpha-fludrocortisone doit être maintenu chez l'adulte présentant une forme classique avec perte de sel.

VI.3.4. Dans les formes non classiques

Le traitement des formes non classiques n'est pas recommandé et doit être adapté à la symptomatologie clinique. Il peut être proposé aux patients avec pilosité pubienne précoce, progression rapide de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse, une puberté précoce/avancée, une hyperandrogénie, des troubles de règles et/ou de la fertilité. L'hydrocortisone est conseillée durant le premier trimestre de la grossesse en raison des risques plus importants de fausse couche. L'hydrocortisone est donnée en 2 prises par jour. Le traitement par hydrocortisone doit être ajusté afin d'atteindre un équilibre hormonal permettant de faire baisser les taux de testostérone et de $\Delta 4$ -androstènedione plasmatique, pour les amener le plus près des valeurs normales. Le traitement minéralocorticoïde n'est pas nécessaire.

VI.3.5. Adaptation du traitement (cf. « carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale »

- **Traitement en cas de stress** En cas de stress, les besoins en cortisol augmentent afin de répondre à la demande énergétique et aux besoins glucidiques de l'organisme. On considère comme un stress : une fièvre ($T \geq 38$ °C), une infection, des vomissements répétés, une diarrhée, des accidents (fracture), une intervention chirurgicale, un accouchement, une extraction dentaire, la vaccination chez l'enfant, etc. Les doses d'hydrocortisone doivent être doublées ou triplées et données en 2 ou 3 prises. Il ne semble pas nécessaire de doubler les doses d'hydrocortisone en cas d'effort intellectuel, ni lors de la pratique sportive courante. La dose de 9-alpha-fludrocortisone ne doit pas être augmentée en l'absence de décompensation hydroélectrolytique.

- Traitement en cas de décompensation, dans les formes classiques Une décompensation doit être suspectée devant l'apparition de certains signes : fatigabilité, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, pâleur, sueurs. Dans ce cas, il est nécessaire de doubler ou tripler les doses habituelles d'hydrocortisone. En l'absence d'amélioration rapide au bout de quelques heures ou face à l'apparition de signes de gravité (fatigabilité intense gênant le moindre effort, vomissements incoercibles, impossibilité de prendre le médicament par voie orale, perte de poids brutale traduisant une déshydratation, malaises avec hypoglycémie), le patient doit consulter un médecin en urgence ou appeler le 15. L'hydrocortisone doit être alors administrée par voie parentérale (hémisuccinate d'hydrocortisone) : chez l'enfant : 2 mg/kg toutes les 6 à 8 heures en IM ou toutes les 4 à 6 heures en IV ; chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg toutes les 6 heures en IM ou 50 mg toutes les 4 heures en IV. La première injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être faite en urgence, au mieux par le médecin sur place, voire par les parents, ou sinon aux urgences de l'hôpital le plus proche. Dans tous les cas, proposer au patient, s'il est conscient, du sucre par voie orale. En cas de non-amélioration clinique faisant suspecter une insuffisance surrénalienne aiguë, le patient doit être hospitalisé en urgence pour une réhydratation IV et traitement hormonal par voie parentérale (cf. protocole, annexe 8).

- Traitement en cas de chirurgie (anesthésie) Dans les formes classiques, le traitement doit être adapté en pré, per et post-opératoire (cf. protocole chirurgie pédiatrique et adulte, annexe 9). Pour l'adaptation du traitement, l'équipe médicale prenant en charge le patient en périopératoire peut se mettre en relation avec le médecin référent du centre de référence/compétence. Dans les formes non classiques traitées, il n'y a pas de

consensus des professionnels sur le doublement ou non des doses d'hydrocortisone en cas d'intervention chirurgicale.

VI.3.6. Alternatives thérapeutiques, dans les formes classiques

Dans certains cas d'équilibre hormonal difficile à obtenir chez l'adolescent en fin de croissance et chez l'adulte, le traitement par prednisolone³ ou dexaméthasone, en remplacement de l'hydrocortisone, peut être proposé. Ce traitement est donné en une prise orale à la dose de 2 à 4 mg/m² /j pour la prednisolone et 0,25 à 0,375 mg/m² /j pour la dexaméthasone, en surveillant attentivement le poids et la tension artérielle. Ces traitements à action plus longue, et plus freinateurs, ne doivent pas être utilisés chez l'enfant mais seulement chez l'adolescent en fin de croissance en raison du risque d'altération de la croissance staturale et de leurs effets secondaires vasculaires, métaboliques et osseux.

VI.3.7. Conséquences du traitement hormonal non suivi

- a- Devenir de l'activité gonadique
- b- Fertilité
- c- Impact sur l'os
- d- Impact cardio-vasculaire et métabolique
- e- Impact sur la sexualité
- f- Aspects psychologiques de l'orientation sexuelle

VI.4. Prise en charge chirurgicale

Elle s'adresse aux enfants de sexe féminin présentant une virilisation des organes génitaux externes.

VI.4.1. Environnement

Cette chirurgie ne peut être envisagée que dans une structure hospitalière disposant d'un service d'endocrinologie pédiatrique, d'un service d'anesthésie-réanimation pédiatrique et d'un service de chirurgie uro-génitale pédiatrique. L'indication de la chirurgie est posée par le chirurgien pédiatrique formé à la chirurgie des anomalies du développement sexuel.

VI.4.2. Calendrier chirurgical

Les chirurgiens français opèrent les petites filles lorsque la situation métabolique et endocrinienne est stable, le plus souvent dans les premiers mois de vie. Les raisons essentielles de ce choix d'âge sont la disponibilité des tissus génitaux lorsque la réparation est faite précocement dans son intégralité et la minimisation des conséquences psychologiques pour l'enfant et son entourage.

VI.4.3. Évaluation anatomique

Les patientes atteintes d'HCS sont caractérisées par une confluence anormale entre le vagin et la paroi postérieure de l'urètre, par un développement anormal du bourgeon génital et par une scrotalisation variable des grandes lèvres. Le niveau de confluence est variable et définit en grande partie la sévérité de l'anomalie. Plus la confluence est haute, plus l'anomalie est sévère, plus la réparation est difficile. Pour évaluer ce niveau de confluence et donc pour choisir le procédé chirurgical le plus adapté, il convient sous anesthésie générale de procéder à une génitographie ou une génitoscopie au mieux juste avant le geste chirurgical. L'échographie pelvienne et éventuellement l'IRM peuvent avoir un intérêt dans la définition anatomique de cette anomalie.

VI.4.4. Préparation à la chirurgie

La préparation à la chirurgie est indispensable puisque l'acte chirurgical représente un stress important qui nécessite un protocole hormonal périopératoire spécifique établi par les endocrinologues du centre de référence ou de compétence et les anesthésistes (cf. protocole de chirurgie, annexe 9). Les patientes et leurs parents doivent être accompagnés psychologiquement dans ce projet chirurgical.

VI.4.5. Le geste chirurgical

Le geste chirurgical dans les premiers mois de vie comprend 3 étapes principales :

- l'ouverture de la cavité vaginale au plancher pelvien (vaginoplastie) qui représente la partie la plus difficile, en particulier dans les formes à confluence haute.
- si besoin, la réduction de la taille du clitoris avec préservation de sa vascularisation et de son innervation.
- la périnéoplastie qui consiste à reconstruire quand cela est possible les petites lèvres, les marges de l'introïtus vaginal, et à abaisser les grandes lèvres souvent de volume important.

VI.4.6. Période postopératoire

Cette chirurgie nécessite une hospitalisation en service de chirurgie pédiatrique pendant environ une semaine durant laquelle la surveillance hormonale et métabolique est poursuivie et des soins locaux périnéaux sont assurés par une équipe d'infirmières spécialisée à la chirurgie du périnée. La réalisation de dilatations vaginales en période postopératoire est déconseillée chez l'enfant.

VI.4.7. Suivi

La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée (1 et 3 mois après la chirurgie). Au moment et après la période pubertaire, il est nécessaire de juger de la qualité de la reconstruction et surtout de l'introïtus vaginal, après en avoir discuté avec la patiente. Ceci est évalué le plus souvent sous anesthésie générale avec si nécessaire une plastie de l'introïtus nécessitant quelques jours d'hospitalisation et des soins périnéaux. Le suivi chirurgical doit être mené de façon conjointe avec les endocrinologues (pédiatre puis adulte), les gynécologues formés à la gynécologie de l'adolescente et les psychologues spécifiquement formés à la prise en charge des patients avec des anomalies du développement sexuel. À la puberté, il peut être nécessaire en cas de sténose de l'introïtus de réaliser un nouveau geste chirurgical ou des dilatations vaginales.

VI.5. Prise en charge psychologique

Il est conseillé et proposé aux parents et au patient de rencontrer un psychologue si possible ayant l'expérience des problématiques psychopathologiques inhérentes à cette maladie.

VI.6. Information et éducation des patients et des parents

Les parents doivent être informés par un médecin endocrinologue sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future, sa physiopathologie, le traitement : ses modalités, ses effets indésirables potentiels, le dépistage des complications éventuelles à court et long terme, la prévention de la surcharge pondérale. Ces informations seront reprises lors des consultations ultérieures. Les parents sont formés par l'équipe médicale et paramédicale sur la variation des doses en cas de stress (cf. supra) et l'administration de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intramusculaire. La transmission

génétique de la maladie doit être expliquée aux parents ainsi que l'intérêt de l'étude du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2) chez l'enfant et dans sa famille. Ils sont informés de la possibilité d'un diagnostic et d'une prise en charge en anténatal (cf. chapitre correspondant) pour les prochaines grossesses. Ces informations doivent également être données à l'enfant quand il est en âge de les comprendre et doivent être réexpliquées lorsque le patient a atteint l'âge adulte. Une carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien⁴ est délivrée en expliquant aux parents qu'elle doit être rapidement disponible auprès de l'enfant. Un projet d'accueil individualisé (PAI) médical est élaboré avec la structure de garde de l'enfant ou le médecin scolaire dans l'établissement scolaire.

VI.7. Pronostic

Retentissement sur la taille et l'âge osseux si sur ou sous dosage.

Croissance: similaire à la population générale durant l'enfance mais actuellement taille adulte moyenne inférieure de 7 cm à la moyenne française (mauvais pic de croissance pubertaire).

Difficultés d'observance thérapeutique à la puberté, surtout si mauvaise compréhension, milieu social défavorable, refus de la maladie.

Chapitre II
Partie pratique

I. Matériel et méthode

I.1. Patients:

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas d'hyperplasie congénitale des surrénales ayant été consulté en période néonatale et précoce pour anomalie de différenciation sexuelle associée à des signes d'insuffisance surrénalienne : syndrome de perte de sel, syndrome de virilisation, HTA et des signes D'hyper androgénie.

L'étude a porté sur 5 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales suivis au service de pédiatrie B du CHU TLEMEN.

I.2. Méthode d'étude:

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux retenus a été faite sur des fiches d'exploitation recueillant les différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

- Identité
- Motif de consultation
- Antécédents
- Histoire de la maladie
- Examen clinique
- Bilan para clinique
- Bilan biologique
- Bilan morphologique
- Traitement:
 - Traitement de la phase aigue
 - Traitement d'entretien
 - Evolution et surveillance : Immédiate et au longs cours

II. Observation

- Identité-motif de consultation

Observation	Age des moments diagnostic	Age actuel	Sexe d'élevage	Motif de consultation
1 ^{er} cas	03 ans	13 ans 08 mois	M	DHA suite diarrée
2 ^{ème} cas	09 mois	09 ans 06 mois	M	DHA suite VMS
3 ^{ème} cas	A la naissance	01 an	F	Ambiguïté sexuelle
4 ^{ème} cas	A la naissance	10 mois	F	Pseudohermaphrodisme
5 ^{ème} cas	04 mois	03 ans 09 mois	M	Ambiguïté sexuelle

- Antécédents

Observation	Consanguinité des parents	grossesse	Accouchement	Prise médicaments au cours grossesse	Cas similaire dans famille	ATCD personnels	ATCD familiaux
1 ^{er} cas	3 ^{ème} degrés	Suivie	VH	-	Frère (11ans) HCS	- Rogéole - Varicelle	HTA (père)
2 ^{ème} cas	3 ^{ème} degrés	Suivie	VH	-	Frère (13ans) HCS	- Rogéole - varicelle	HTA (père)
3 ^{ème} cas	-	Suivie	VB	-	-	-	-
4 ^{ème} cas	2 ^{ème} degrés	Suivie	VB	-	-	-	-
5 ^{ème} cas	2 ^{ème} degrés	Suivie	VB	-	-	-	-

• Tableau clinique I

Observation	Mode d'installation	Poids à la naissance	Taille à la naissance	Poids consultation	Taille aux consultations
1 ^{er} cas	Aigue	ND	ND	+2DS	-2.2DS
2 ^{ème} cas	Aigue	4400g	ND	+3DS	+2DS
3 ^{ème} cas	Progressif	3300g	ND	-0.2DS	-2DS
4 ^{ème} cas	Progressif	4200g	ND	N	N
5 ^{ème} cas	Progressif	3100g	34	+0.8DS	+0.2DS

• Tableau clinique II

Observation	Age chronologique	Age osseuses	Autre anomalie	Classification de PARDER	Puberté
1 ^{er} cas	13 ans	No fait	- Genou varum - Elargissement extrémité inférieure de radius	NL	
2 ^{ème} cas	09 ans	12 ans	-	NL	G _s P _s A ₀
3 ^{ème} cas	01 an	No fait	-	II	G ₂ P ₂ A ₀
4 ^{ème} cas	10 mois	No fait	F A déprimé	I	
5 ^{ème} cas	03 ans 09 mois	08 ans	-	I	G ₁ P ₀

• Bilan biologique

Observation	17 OH Plasmatique ng/ml	ACTH Pg/ml	Cortisolémie à 08h	250H vit D
1 ^{er} cas	60.60	617		68.60
2 ^{ème} cas	40.30	476.91		
3 ^{ème} cas	67.67	106		
4 ^{ème} cas	80.66	>850	6.40	
5 ^{ème} cas	52.98	Elevée	50.96	

• Traitement

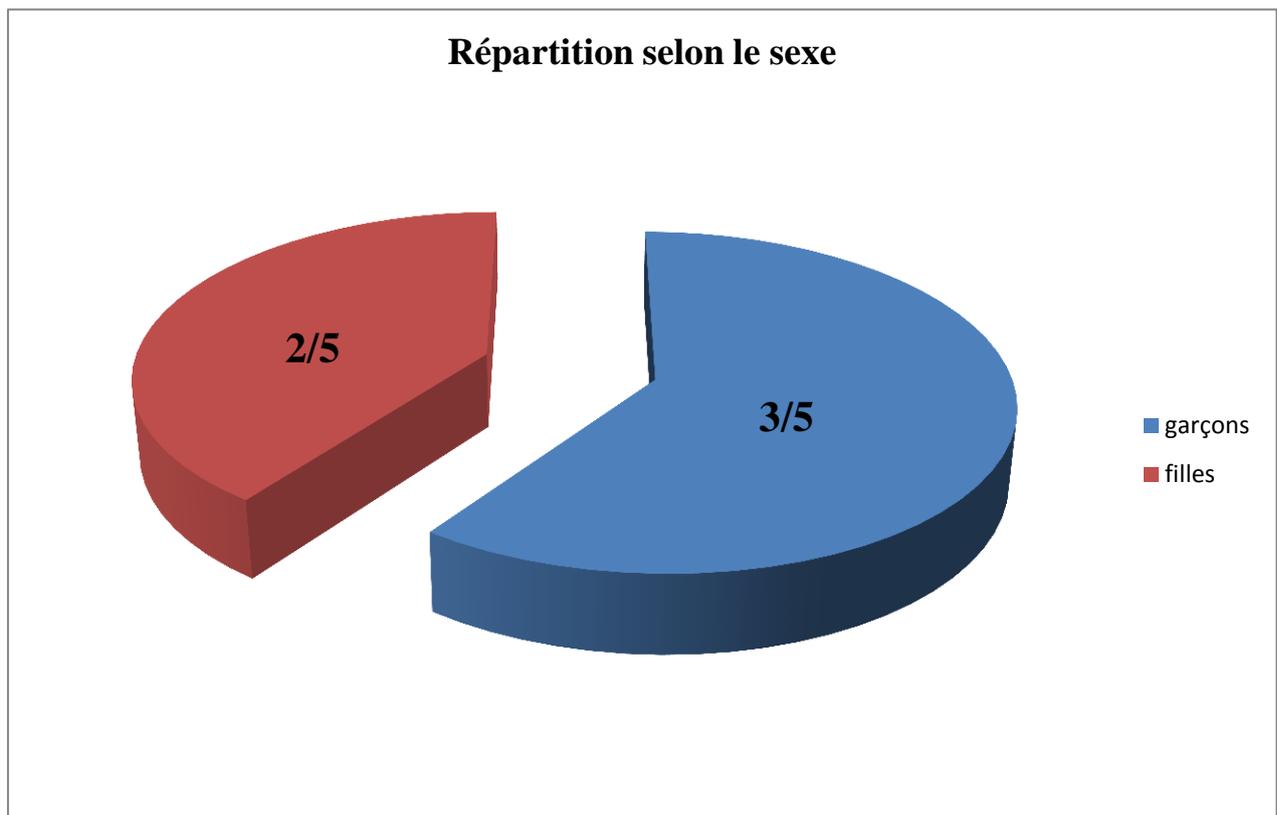
Observation	TRT à la découverte	TRT actuel	Autre TRT	Evolution et surveillance
1 ^{er} cas	- Hydrocortison 25mg/m ² /J + rehydratation	Hydrocortison 50 mg/m ² /J		- Immédiate favorable - 17 OH - ACTH
2 ^{ème} cas	- Hydrocortison 25mg/m ² /J + rehydratation	Hydrocortison 40 mg/m ² /J	- Tamixiféne - Décupeptyl	- Immédiate favorable - 17 OH ACTH
3 ^{ème} cas	Hydrocortison 15mg/m ² /J	Hydrocortison 40 mg/m ² /J		- Immédiate favorable - 17 OH ACTH
4 ^{ème} cas	Hydrocortison 50mg/m ² /J	Hydrocortison 50 mg/m ² /J		- Immédiate favorable - 17 OH ACTH
5 ^{ème} cas	Hydrocortison 25mg/m ² /J	Hydrocortison 50 mg/m ² /J	Décupeptyl	- Immédiate favorable - 17 OH ACTH

III. Etude descriptive

La première étape de notre travail est une étude descriptive portant 05 cas

III.1. analyse des paramètres épidémiologiques

- Selon le sexe
 - 3/5 garçons 2/5 fille

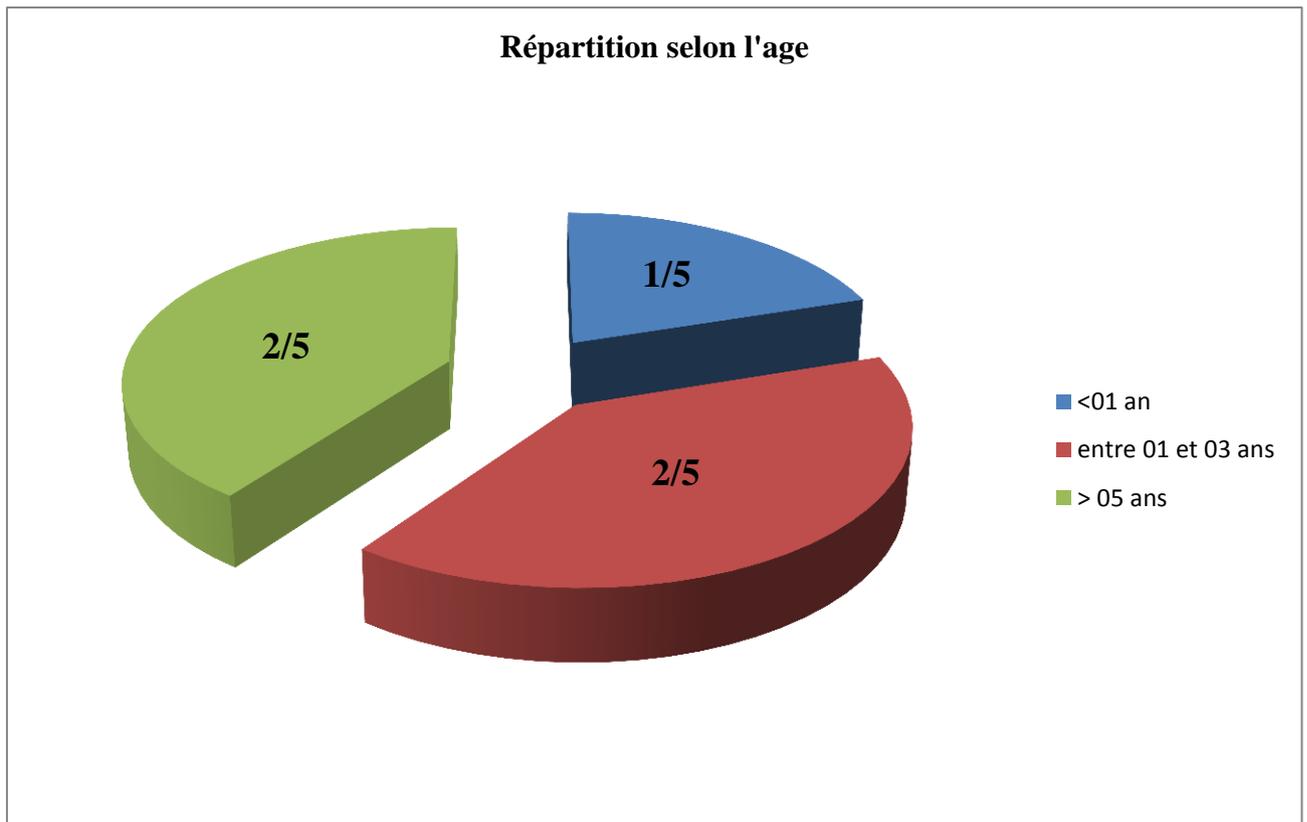


Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un caryotype sanguin (02 féminin XX et 03 masculin XY).

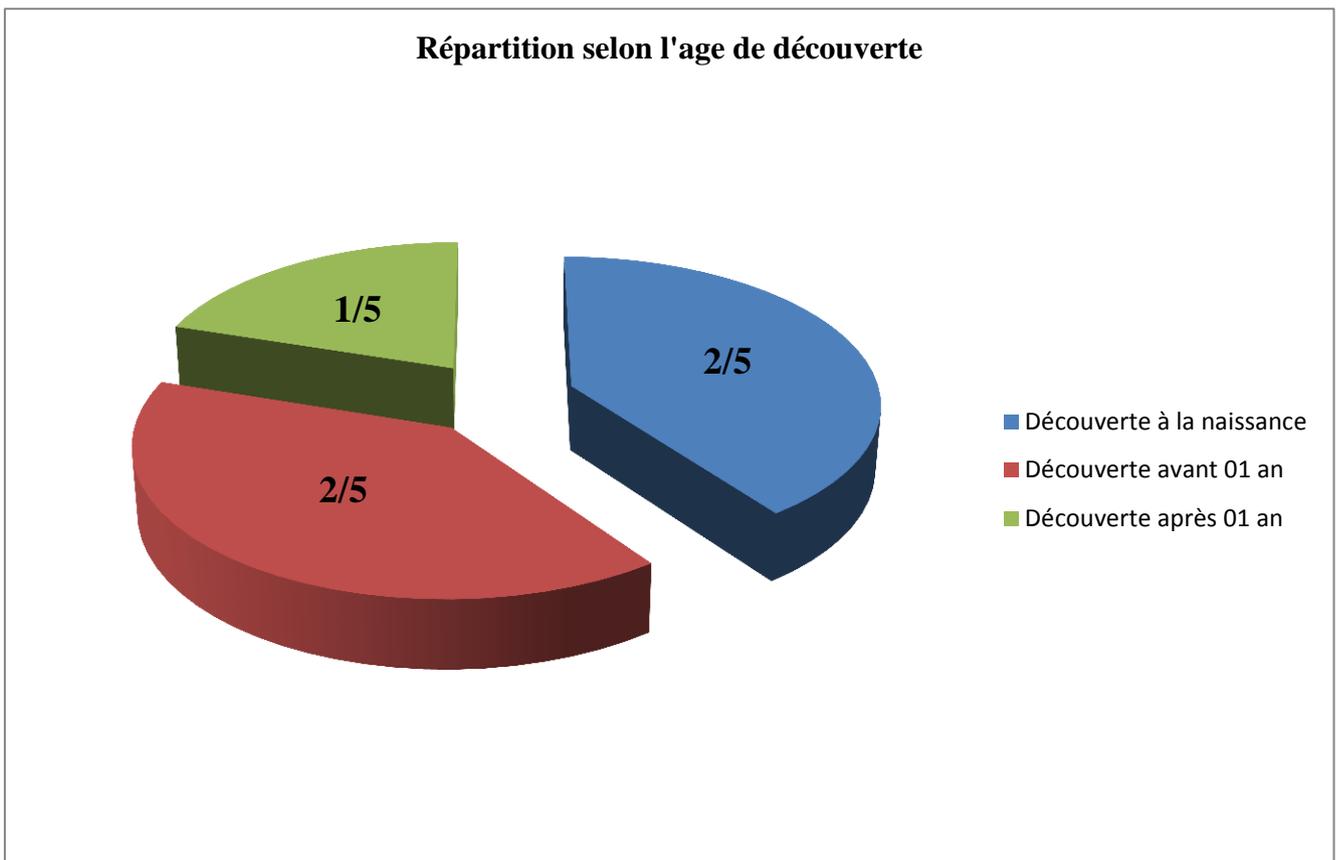
- Selon l'âge

La plus part de nos patients est supérieur de 01 an

- 1/5 inférieure 01 an
- 2/5 entre 01 et 03 ans
- 2/5 supérieure à 05 ans



- Selon l'âge de découverte
 - 2/5 découverte à la naissance
 - 2/5 découverte avant 01 an
 - 1/5 découverte après 01 an

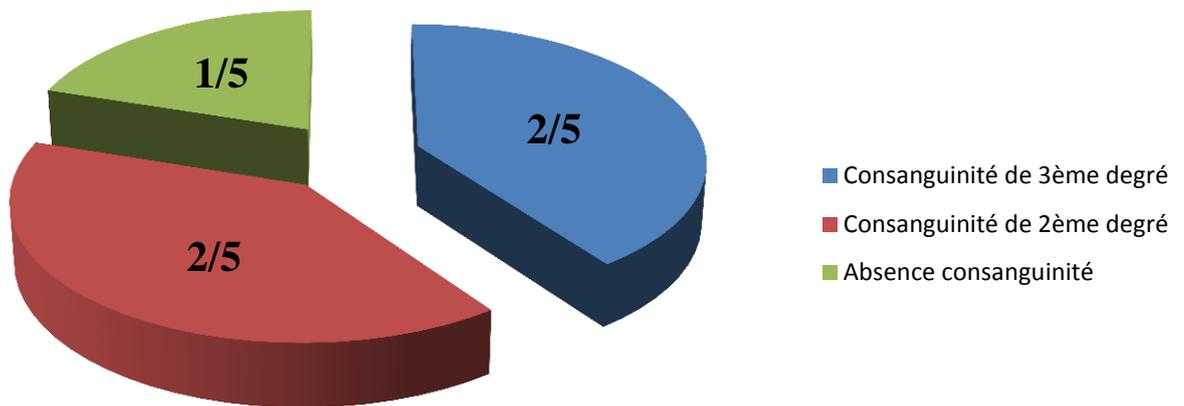


III.2. antécédents

- Grossesse :
Parmi les 5 cas la grossesse a été suivie
- Age gestationnel :
Toutes les grossesses ont été estimées à terme
- La prise médicamenteuse au cours de la grossesse :
Absente dans les 5 cas
- Terrain génétique
Le mariage est consanguin chez 4 cas (observations : 1, 2, 4, 5)

- Consanguinité de 3eme degré chez 2 cas
- Consanguinité 2ème degré chez 2 cas
- Absence consanguinité chez 01 cas

Répartition sela la consongauinité



III.3. Données clinique

III.3.1. Répartition des cas en fonction des signes fonctionnels

Signe fonctionnel	Nombre de cas
Vomissements	1
Diarrhée	1
ADS	3

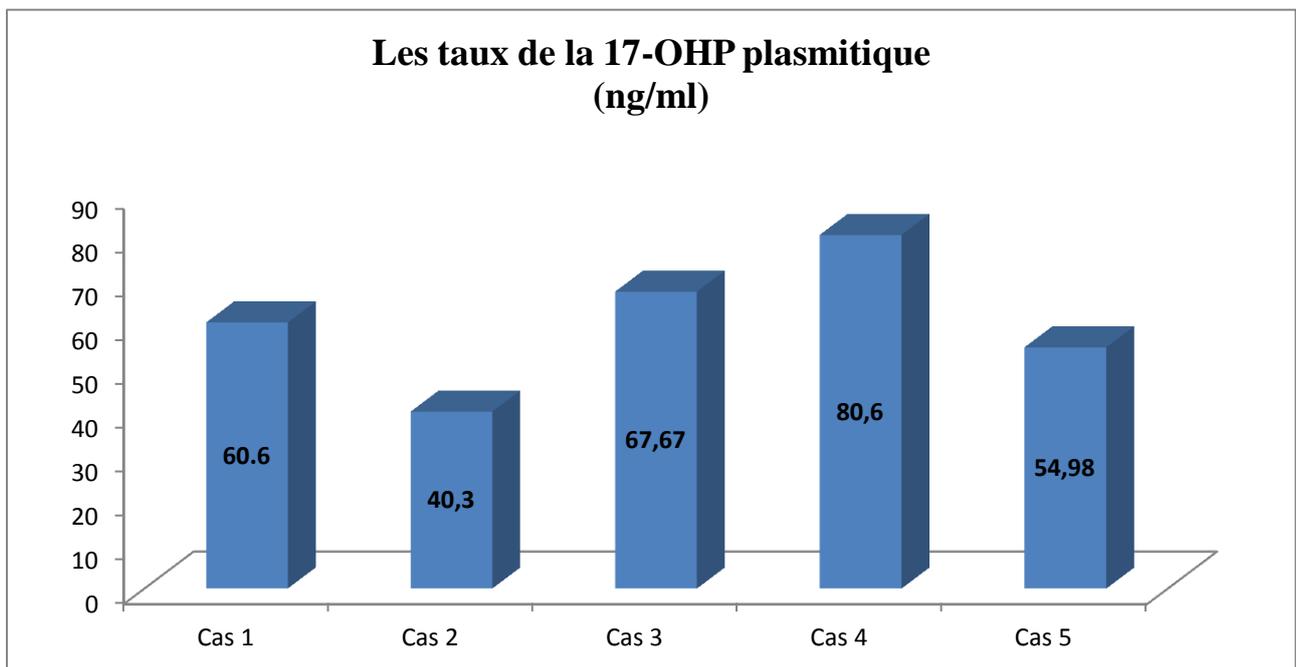
III.3.2. Répartition des cas en fonction de croissance

	Nombre de cas	DS poids/taille
Croissance normale	2	N/N
Retard staturo-pondéral	1	-0.2/-02
Retard pondéral isolé	0	0
Retard statural isolé	1	+02/-2.2
Croissance accélérée	1	+03/+02

III.4. Exploration biologiques

- Dosages hormonaux :
 - La 17-OHP :

Elle est élevée par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge de chaque patient. Chez les 05 patients ayant ce dosage, le taux varie entre 40.30 ng/ml et 80.60 ng/ml.



- ACTH:

Les cinq dosages réalisés ont montré des taux élevés, le taux varie entre 106pg/ml et 476.91pg/ml.

III.5. Traitement

III.5.1. Traitement de la phase aigüe :

Deux de nos patients ont bénéficié d'une réhydratation, d'une correction des troubles hydro-électrolytiques (observations : 1, 2) et d'une hormonothérapie à base d'hemisuccinate d'hydrocortisone 02 de nos patients ont bénéficié (Tamixifene, Decapeptyl)

III.5.2. Traitement au long cours:

- L'hydrocortisone par voie orale a été préconisée chez tous les patients à la dose de 15 à 50mg/m²/j.
- La supplémentation en NaCl est préconisée chez 02 cas.
- 02 de nos patients ont bénéficié (Tamixifene, Decapeptyl) (observation 01 et 02).

III.6. L'évolution

III.6.1. L'évolution immédiate:

- Les 02 enfants sont stables sur le plan clinique, biologique et pubertaire.
- Les 02 frères ont présentait une puberté précoce avec impact sur pronostic de taille finale.
- 01 fille nécessite une prise en charge chirurgicale réparatrice.

III.6.2. Les anomalies de croissance:

- Le retard staturo-pondéral est constaté chez un seul patient(observation 03).
- Une croissance accélérée est notée chez 01 patient (observation 02).
- Retard statural isolé est constaté chez un seul patient(observation 01).
- Croissance normal chez l'observation 04 et 05.

Résumé

Les hyperplasies congénitales des surrénales sont des maladies héréditaires à transmission autosomique récessive, elles sont dues à un déficit enzymatique entravant la stéroïdogénèse, le déficit en 21-hydroxylase et le plus fréquent (90-95%).

L'HCS se caractérise par un grand polymorphisme clinique.

L'intérêt de notre étude est de décrire les particularités cliniques de l'HCS rapportées dans notre série, souligner les difficultés de la prise en charge de cette urgence endocrinienne à court et à long terme, décrire les étapes cliniques et paracliniques du diagnostic et faire une conduite à tenir pratique, et d'insister sur la révolution en matière de diagnostic et de dépistage anténatal.

Nous rapportons 05 observations d'HCS (02 filles et 03 garçons selon le caryotype), âgés de 1jour à 03 ans. La consanguinité est retrouvée chez 04 patients et la symptomatologie est dominée par le syndrome de perte de sel (2/5 patients) et la virilisation des OGE (03 patients), les dosages hormonaux ont permis de confirmer le diagnostic en montrant des taux élevés des hormones correspondant à chaque déficit enzymatique, le traitement a consisté en la réhydratation et la correction des troubles hydro-électrolytiques (chez 02 patients), et une hormonothérapie à base d'hydrocortisone chez tous les patients, l'évolution immédiate est marquée par une nette amélioration chez tous les patients sont suivis régulièrement, on a noté la survenue des anomalies de croissance chez 03 cas (1 cas a présenté un retard staturo-pondéral et deux cas une accélération de la croissance).

Si les problèmes posés par cette affection sont bien cernés dans les pays développés grâce au diagnostic anténatal et au dépistage néonatal, dans notre pays l'HCS pose encore des problèmes de diagnostic précoce et de prise en charge à long terme.

الملخص

موروثة تضخم الغدة الكظرية الخلقي مرض وراثي ذو انتقال صبغي متنحي ، فهو يرجع إلى إعاقة توليد الستيرويد ونقص انزيم 21 هيدروكسيلاز الأكثر شيوعا 95-90% يتميز هذا المرض بتعدد الأشكال السريرية.

تكمن أهمية دراستنا لوصف المظاهر السريرية لهذا المرض وقد ورد في هذه السلسلة تسليط الضوء على الصعوبات التي تواجهها إدارة هذه الغدد الصماء على المدى القصير والمدى الطويل لوصف خطوات التشخيص السريري والمخبري وجعل دورة عمل عملي، وللتأكيد على ثورة في التشخيص والفحوص السابقة للولادة .

نستعرض 05 حالات من فرط التنسج الخلقي (03 ذكور و02 إناث) تحت جنس تربية الذين تتراوح أعمارهم بين أربعة شهور وثلاثة أعوام.

تم العثور على زواج الأقارب في 04 المرضى وتهمين على الأعراض التي سبقت متلازمة فقدان الملح (5/2 المرضى) تشوهات التمايز الجنسي (03 مريضا)، قياس نسبة الهرمونات مكن من تأكيد التشخيص بإظهار نسب مرتفعة الهرمونات المرتبطة بالقصور الأنزيمي ، وتمثل العلاج الدوائي بهرمون (هيدروكورتيزون) في جميع الحالات بعد معالجة الأعراض الأولية الحادة الناجمة عن نقص هذا الهرمون الكظري.

كانت هناك حالات تأخر أو إفراط بالنمو لدى بعض الحالات المطروحة إن المشاكل التي يثيرها هذا المرض مفهومة جيدا في البلدان المتقدمة من خلال التشخيص قبل الولادة وفحص الأطفال حديثي الولادة، أما في البلاد في طور التطور لا يزال يطرح مشاكل التشخيص المبكر والرعاية الطويلة الأجل.

Références bibliographiques

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Recommandations de bonne pratique - traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. 2003

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dossier d'évaluation de l'acte : PAQK007 – Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique. Paris: Anaes [www.has-sante. fr]; 2004.

Al-Bassam A, Gado A. Feminizing genital reconstruction: experience with 52 cases of ambiguous genitalia. *Eur J Pediatr Surg*, 2004. 14:172-178.

Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG, Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol*, 1999;161:1588-1591, 1999.

Amor M, Parker KL, Globerman H, New MI, White PC. Mutation in the CYP21B gene (Ile-172-Asn) causes steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85:1600-1604.

Auchus R J, Witchel S F, et al. (2010). "Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative." *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010; 6-17.

Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. *Horm Res*, 2008; 69:203- 11.

Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, Laborde K, Pinto G, Samara D, Nihoul-Fékété C, Kuttann F, Polak M, Touraine T. Long-term Outcome of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res*, 2007; 67:268-276.

Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:5680-5688.

Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human. clitoris. *J Urol*, 1999; 162(3 Pt 2):1015-20.

Baskin LS. Fetal genital anatomy reconstructive implications. *J Urol*, 1999; 162:527-529.

Bayraktar F, Dereli D, Ozgen AG, Yilmaz C. Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J*, 2004; 51:601-608.

Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. 1Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*, 1993; 341:339-341.

Birnbaum MD, Rose LI. Late onset adrenocortical hydroxylase deficiencies associated with menstrual dysfunction. *Obstet Gynecol*, 1984; 63:445-451.