

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 088/11

LES HYPERPLASIES CONGENITALES DES SURRENALES A REVELATION NEONATALE (A propos de 09 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/05/2011

PAR

M. BENABBAS OMAR

Né le 18 Février 1985 à Figuig

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Nouveau-né - HCS - Syndrome de perte de sel - Virilisation - Corticothérapie

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. AFIFI MY ABDRAHMANE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	
Professeur assistant de Génétique	

PLAN

Introduction	10
Matériel et méthode.....	12
I-Patients	12
II-Méthode d'étude	12
Observations.....	13
I-Observations types	13
II-Autres observations	28
Résultats	38
I-Épidémiologie	38
II-Antécédents	40
III-Données cliniques	41
IV-Explorations paracliniques	44
V-Diagnostics retenus	49
VI-Traitement	50
VII-Evolution	51
Discussion	52
I-Historique	52
II-Rappel anatomo-physiologique	54
III-Classification	64
IV-Physiopathologie	67
V-Le déficit en 21 hydroxylase :	70
1-Physiopathologie	70
2-Génétique du déficit en 21-hydroxylase	71
3-Épidémiologie	75

4-Clinique.....	77
5-Explorations biologiques	81
6-Explorations morphologiques	86
7-Traitement	88
8-Surveillance	92
9-Evolution	93
10-Diagnostic et traitement prénatal	94
11-Conseil génétique	97
12-Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales	97
13-Nouvelle thérapie	98
VI- Le déficit en 11 β hydroxylase	99
1-Physiopathologie	99
2-Génétique du déficit en 11 β - hydroxylase	100
3-Clinique.....	101
4-Bilan biologique	102
5-Traitement	103
6-Diagnostic et traitement anténatal	104
VI- Le déficit en 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase	105
1-Physiopathologie	105
2-Génétique du déficit en 3 β HSD	106
3- Diagnostic Clinique	106
4-Diagnostic biologique	107
5-Traitement.....	107
VII-Le déficit en 17 α hydroxylase	108
1-Physiopathologie	108
2-Génétique du déficit en 17 α hydroxylase	109
3-Diagnostic clinique	109

4-Diagnostic biologique	110
5-Traitement	110
Tableaux récapitulatifs	111
Conduite à tenir pratique.....	114
Conclusion	115
Résumé	117
Bibliographie	121
Annexes	132

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 cytobactériologique des urines
ECG	: électrocardiogramme
F	: féminin
FC	: fréquence cardiaque
FR	: fréquence respiratoire
FSH	: follicule stimulating hormone
GB	: globule blanc
Hb	: hémoglobine
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	: dihydroepiandrostedione sulfate
supl	: suppléments
T	: température
TA	: tension artérielle
VB	: voie basse
VH	: voie haute
VN	: valeur normale

LISTE DES FIGURES

- Figure1 : ECG de FATIMA ZAHRAE montrant une hypertrophie ventriculaire gauche
- Figure2 : coupe scannographique transversale montrant une augmentation du volume des surrénales.
- Figure3 : IRM pelvienne en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires.
- Figure4 : IRM pelvienne en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin.
- Figure5 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique (AO=12 ans, AC=9ans).
- Figure6 : Age des patients au moment du diagnostic.
- Figure7 : Répartition des patients selon le sexe d'élevage.
- Figure8 : Répartition des patients selon la consanguinité des parents.
- Figure9 : Répartition des patients selon la présence d'une déshydratation.
- Figure10 : les taux plasmatiques de la 17-OHP mesurés.
- Figure11 : l'anatomiste napolitain luigi decrechio (1832-1894) qui a décrit pour la première fois l'hyperplasie congénitales des surrénales.
- Figure12 : deux surrénales augmentées de volume.
- Figure13 : organisation histologique de la glande surrénale.
- Figure14 : localisation des surrénales et vascularisation des différents éléments du retro péritoine.
- Figure15 : biosynthèse des stéroïdes surrénaliennes
- Figure16 : polymorphisme et sévérité clinique du déficit en 21-hydroxylase.

- Figure17 : représentation schématique montrant la différence entre l'état normal de la synthèse des stéroïdes surrénaliens(A) et en cas de déficit enzymatique (B).
- Figure18 : schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase.
- Figure19 : gène de la 21 hydroxylase et corrélation génotype- phénotype.
- Figure20 : photo d'un nouveau-né qui présente une deshydratation.
- Figure21 : les différents stades de Prader.
- Figure22 : comparaison des données cliniques entre les deux séries (CHU Ibn Rochd 2002- CHU Hassan II 2011).
- Figure23 : photo montrant une anomalie de différenciation sexuelle (observation 8), image du service de néonatalogie CHU HASSAN II.
- Figure22 : image échographique montrant une augmentation du volume de la surrénale droite chez une fille âgée de 44 jours atteinte de l'hyperplasie congénitale des surrénales.
- Figure24 : image échographique montrant une augmentation du volume de la surrénale gauche avec une surface irrégulière chez un garçon de 26 jours atteint de l'hyperplasie congénitale des surrénales.
- Figure25 : image échographique montrant une augmentation du volume de la surrénale gauche avec une surface irrégulière chez un garçon de 26 jours atteint de l'hyperplasie congénitale des surrénales
- Figure26 : prise en charge thérapeutique d'une crise surrénalienne aigue.
- Figure 27 : Conduite à tenir en cas de maladie intercurrente chez un enfant atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales.
- Figure 28 : Arbre décisionnel. Stratégie de diagnostic et de prise en charge en anténatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

- Figure29 : Comparaison échographique du volume des surrénales entre fœtus de 23 SA atteint d'une HCS (A) et un fœtus de 23 SA normal (B)
- Figure30 : comparaison échographique des OGE de deux fœtus de 23 SA (C) : présente une ADS et (D) : normal
- Figure31 : schéma simplifié du déficit en 11 β hydroxylase
- Figure32 : organisation génomique du gène de la 11 β hydroxylase (CYP11B1)
- Figure33 : schéma simplifié du déficit en 3 β HSD.
- Figure34 : organisation génomique du gène de la 3 β HSD (HSD3B2)
- Figure35 : organisation génomique du gène de la 17 α hydroxylase
- Figure36 : schéma simplifié du déficit en 17 α hydroxylase

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Répartition des patients selon l'origine géographique
- Tableau 2 : Répartition des cas selon le motif de consultation
- Tableau 3 : Répartition des cas en fonction des signes fonctionnels
- Tableau 4 : Données des mensurations poids-taille
- Tableau 5 : Répartition des patients selon les anomalies de l'ionogramme sanguin
- Tableau 6 : répartition des patients selon les résultats de l'échographie
- Tableau 7 : les différents diagnostics retenus
- Tableau 8 : comparaison des données épidémiologiques entre l'étude menée au CHU Ibn Rochd en 2002 et l'étude réalisée au CHU Hassan II Fès 2011
- Tableau 9 : incidence des hyperplasies congénitales des surrénales déterminée par le dépistage et les cas recensés avant dépistage.
- Tableau10 : comparaison des données de l'ionogramme sanguin des deux études (casa 2002- Fès 2011)
- Tableau 11 : données hormonales pour le diagnostic et le suivi de l'hyperplasie congénitale des surrénales [16]
- Tableau12 : valeurs normales des différents dosages des hormones surrénaliennes en fonction de l'âge et du sexe.

INTRODUCTION

L'anomalie de différenciation sexuelle est définie cliniquement par l'observation d'organes génitaux externes anormaux. Une telle constatation à la naissance suppose de déclarer l'enfant de sexe indéterminé et d'entreprendre rapidement une enquête médicochirurgicale pour définir le sexe de ce nouveau-né. Dans le cadre de cette enquête, une cause endocrinienne doit être cherchée, le plus souvent il s'agit d'une hyperplasie congénitale des surrénales.

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une maladie endocrinienne génétique à transmission autosomique récessive, qui résulte du déficit d'une des enzymes de la stéroïdogénèse responsable de la synthèse du cortisol. Cette pathologie regroupe plusieurs formes cliniques : syndrome de perte de sel, syndrome de virilisation, HTA et des signes d'hyperandrogénie. Plusieurs formes biologiques et génétiques existent, qui dépendent du degré de l'atteinte de l'activité enzymatique en cause, et dans la majorité des cas, il s'agit d'un déficit en 21-hydroxylase (95%), plus rarement le déficit porte sur la 11 β -hydroxylase, la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et 17 α -hydroxylase. [1,2]

Le pronostic à court terme est conditionné par la précocité de diagnostic et de prise en charge, ainsi à l'âge adulte les conséquences souvent mal évaluées, ne doivent pas être sous-estimées, tant sur le plan de l'équilibre hormonal, de la fertilité, que des possibles conséquences à long terme d'un traitement par glucocorticoïdes.

Seules les formes classiques à révélation néonatale et précoce feront l'objet de cette étude.

L'objectif de ce travail est de :

- 1- Décrire les particularités cliniques d'HCS rapportées dans notre série
- 2- Souligner les difficultés de la prise en charge de cette urgence endocrinienne à court et à long terme.
- 3- Décrire les étapes cliniques et paracliniques du diagnostic.
- 4- Faire une conduite à tenir pratique.
- 5- Insister sur la révolution en matière de diagnostic et de dépistage anténatal.

MATERIEL ET METHODE

I) Patients :

C'est une étude rétrospective pendant une période de 3 ans, s'étalent du premier Mars 2008 au premier Mars 2010.

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas d'hyperplasie congénitale des surrénales ayant été hospitalisés 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'hyperandrogénie.

L'étude a porté sur 9 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales suivis au service de néonatalogie et de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

II) 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. (Annexe 1)

- ü Identité

- ü Motif d'hospitalisation

- ü Antécédents

- ü Histoire de la maladie

- ü Examen clinique

- ü Bilan paraclinique :

 - Bilan biologique

 - Bilan morphologique

- ü Traitement :

 - Traitement de la phase aiguë

 - Traitement d'entretien

- ü Evolution et surveillance : Immédiate et au longs cours

OBSERVATIONS

I) Observations types :

1) Observation N°1: (déficit en 21 hydroxylase)

1-1) identité :

Zakaria, Nourrisson de 1 mois, cadet d'une fratrie de trois (deux filles), né d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 33 ans et d'un père âgé de 45 ans, originaire et habitant TAZA.

1-2) Motif d'hospitalisation :

Hospitalisé à l'âge de 1 mois pour déshydratation.

1-3) Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à terme.
- L'accouchement s'est déroulé par voie basse à l'hôpital de TAZA.
- Poids à la naissance= 3,1kg.
- Bonne adaptation à la vie extra utérine.
- Allaitement exclusif au lait maternel.
- Vaccination en cours.

Familiaux :

- Stérilité de l'oncle maternel.
- Pas de cas similaire dans la famille.
- Pas de décès dans la fratrie.

1-4) Histoire de la maladie:

Remonte à la naissance par l'installation de vomissements post prandiaux précoces, non améliorés par un traitement symptomatique. La symptomatologie s'est aggravée 15 jours avant son admission par une diarrhée liquidienne à raison de 7 selles par jour, le tout évolue dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

1-5) Examen clinique:

Examen général :

Nourrisson conscient, T° :37°C, FC : 90b/min, FR : 20C/min, TA : 12/7 déshydraté à 10 % : plis cutanés persistants, les yeux creux avec une fontanelle antérieure déprimée. Poids : 4kg (-2DS), taille : 54cm (-2DS), PC : 36,5cm (-2DS)

Examen abdominal : sans anomalie

Examen cardiovasculaire : sans anomalie

Examen pleuro pulmonaire : sans anomalie

Examen neurologique : sans anomalie

Examen des organes génitaux externes :

Aspect de verge circoncise se limitant à un petit bourgeon de 1cm, bourse vide, bourrelets latéraux lisses et hypospadias postérieur

1-6) Les examens complémentaires:

Ionogramme sanguin:

- Natrémie: 104meq/l. (hyponatrémie<135meq/l)
- Kaliémie : 6,8meq/l. (hyperkaliémie> 5meq/l)
- Urée : 0,74g/l
- Créatininémie : 5mg/l.
- Glycémie : 0,96g/l

Bilan hormonal :

- 17-OHP plasmatique : 40ng/ml (VN: $1,5 \pm 0,6$ ng/ml)
- Testostérone : 4,2ng/ml (VN: $2,4 \pm 0,48$ ng/ml)
- LH : 0,46mUI/ml (VN : <1mUI/ml)
- FSH : 0,85mUI/ml (VN : <5mUI/ml)
-

Bilan infectieux :

ü NFS :

Hb: 12,7g/dl, VGM: 79,1mm³, CCMH: 36,8% .

Plq: 274000elts/mm³.

GB: 13720elts/mm³.

ü PL: normale.

ü ECBU: normal.

ü CRP: 104mg/l.

Caryotype: 46XX.

Le bilan radiologique :

ü L'échographie abdomino-pelvienne : présence d'un utérus, pas d'anomalie surrénalienne.

1-7) Le diagnostic retenu:

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

1-8) le traitement:

Phase aiguë :

- réhydratation et correction des troubles hydro électrolytiques (SS9‰ puis SG 5% + NaCl).
- HSHC: 5mg/kg/6h (IV).
- Antiémétique : (3 prises par jour).

Traitement au long cours :

Le patient est déclaré sortant après 10jours d'hospitalisation et mis sous :

- hydrocortisone 10mg : 1comprimé le matin et ½ comprimé le soir.
- supplémentation en NaCl (à défaut de la fludrocortisone).

1-9) Evolution immédiate et suivi:

L'évolution immédiate est marquée par une nette amélioration des signes cliniques. Le suivi au long cours est irrégulier, la dernière consultation remonte au 24/02/2011, l'interrogatoire révèle la survenue de diarrhée suite à un arrêt de traitement n'ayant pas nécessité une hospitalisation, sur le plan clinique le patient a un bon développement psychomoteur et staturo-pondéral : poids : 11,5kg (normal), taille : 79cm (normale).

L'annonce du sexe chromosomique a été faite par le généticien et par le pédiatre traitant, ce sexe chromosomique féminin est désormais différent du sexe d'élevage masculin. Plusieurs entretiens ont été faits avec le père, réticent à changer le nom de son fils pour le convaincre devant les preuves biologiques (caryotype) et morphologiques (échographie pelvienne) mais en vain.

2) Observation N°2 : (déficit en 11 β hydroxylase)

2-1) Identité:

Fatima Zahrae, fille de 9ans, aînée d'une fratrie de deux, issue d'un mariage consanguin de 1er degré, d'une mère de 35 ans femme au foyer et d'un père de 43 ans, originaire et habitant Meknès, scolarisée en 3ème année primaire.

2-2) Motif d'hospitalisation:

Crise hypertensive aigue.

2-3) Antécédents:

Personnels :

- Suivie depuis l'âge de 1mois pour hyperplasie congénitale des surrénales, mise sous hydrocortisone.
- Mauvaise observance thérapeutique.
- Pas de notion de traumatisme ou d'infection récente.
- Jamais opérée.

Familiaux :

- Pas de cas similaire dans la famille.

2-4) Histoire de la maladie:

Remonte à 1mois et demi avant son admission par l'apparition des céphalées (suite à un arrêt de l'hydrocortisone) qui répondaient initialement au traitement par le paracétamol. Vingt jours après, le tableau clinique s'est aggravé par des céphalées intenses, des douleurs abdominales, des vomissements et un ictère cutanéomuqueux sans trouble de transit, évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée. Ceci a motivé la patiente à consulter à Meknès puis fut référée dans notre service pour complément de prise en charge.

2-5) Examen clinique à l'admission aux urgences :

Examen général:

Patiente agitée, subictère conjonctival, température à 38°C, HTA à 230/100mmHg, FC : 120b/min, FR : 68 c/min. Poids : 30 kg (+1DS); taille: 148(+2DS), une déshydratation modérée qui est estimée à 10%, et une rauçité de la voix.

L'examen de l'abdominal :

- Sensibilité abdominale au niveau de l'hypochondre droit simulant un abdomen aigu chirurgical.
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, pas de masse palpable.
- Pas de matité.

L'examen pleuro pulmonaire: sans anomalie.

L'examen cardio-vasculaire: HTA à 230/100mmHg, pas d'autres anomalies.

L'examen cutanéomuqueux::

- Subictère cutanéomuqueux.
- Duvet au niveau du visage.
- Tâches hyper pigmentées au niveau des mamelons et au niveau du bassin (S1).

L'examen des OGE :

- Pilosité pubienne triangulaire d'aspect masculin.
- Bourgeon génital faisant environ 4cm.
- Grandes lèvres fusionnées en postérieures.
- Pas de gonades palpables.
- Hypospadias.

2-6) examens complémentaires

Ionogramme sanguin:

- Natrémie : 141meq/l
- Kaliémie: 2,1meq/l (hypokaliémie < 3,6meq/l)
- Urée : 0,26g/l
- Créatininémie: 8mg/l
- Glycémie: 0,88g/l

Bilan hormonal :

- Testostérone : 1,47ng/ml (VN: 0,07±0,03ng/ml)
- Cortisol : 11,85µg/dl (VN: 14,2±5,5µg/dl)
- Δ4androsténédione : 2,77ng/dl (VN: 0,16±0,09ng/ml)
- S-DHEA : 55,9Ug/dl (VN: 0,12±0,05µg/ml)
- ACTH: 82,3pg/ml (VN: 29±9pg/ml)
- DOC: 3966pg/ml (VN: 40-200 pg/ml)
- FSH: 0,28mUI/ml (VN: <5mUI/ml)
- LH: 0,39mUI/ml (VN : <1mUI/ml)

Bilan infectieux :

ü NFS :

- Hb: 11,9g/dl, VGM: 83,4mm³, CCMH: 33,1% .
- Plq: 220000elts/mm³.
- GB: 16560elts/mm³.

ü CRP: 139mg/l.

ü Radiographie thoracique de face: sans anomalie.

Caryotype: 46XX

ECG:

Hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauche avec des troubles de repolarisation non systématisés.

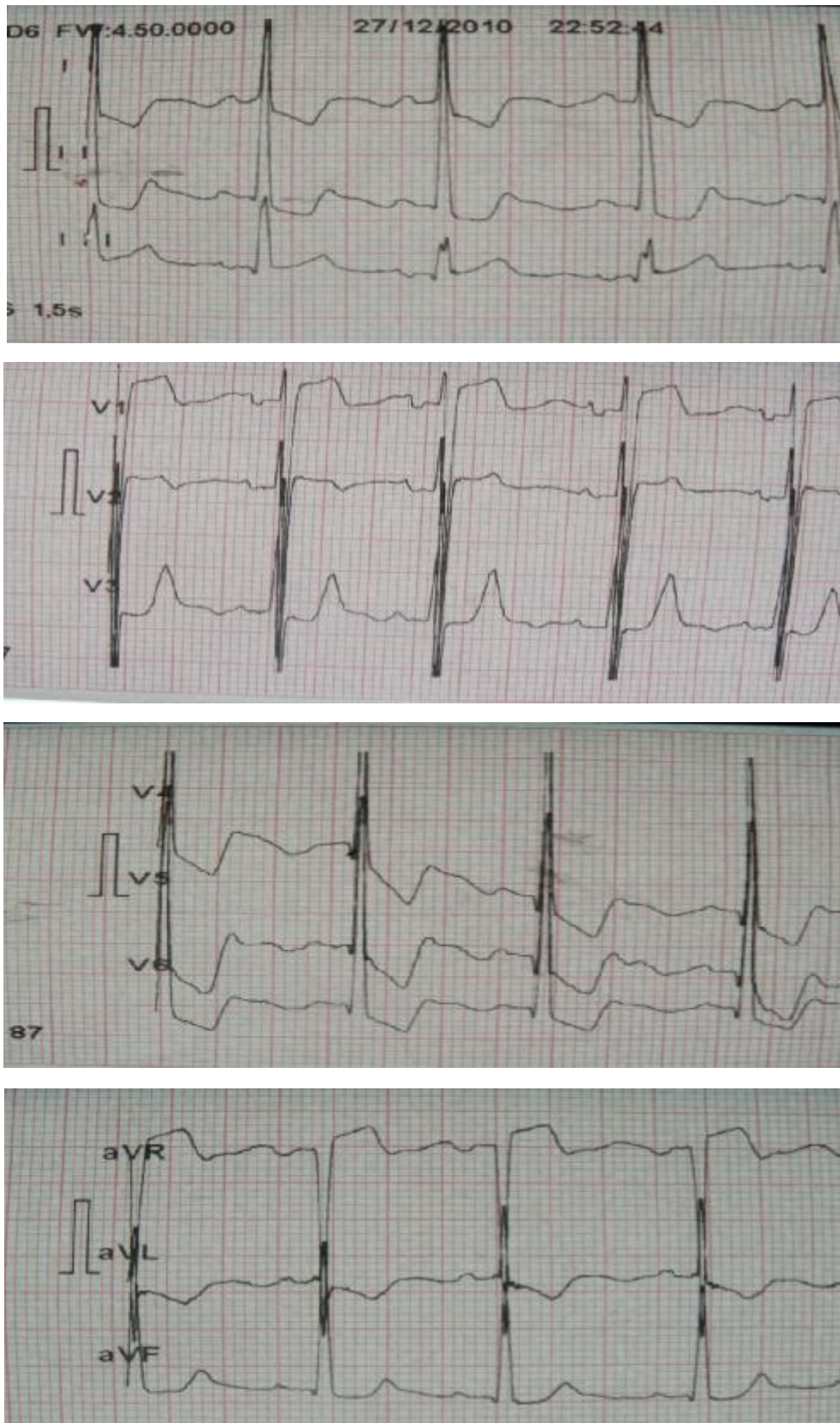


Figure1 : ECG de FATIMA ZAHRAE montrant une hypertrophie ventriculaire gauche

Bilan radiologique:

-échographie abdomino-pelvienne : présence d'un utérus de taille normal sans anomalie surrénalienne.

-TDM abdominopelvienne : hypertrophie symétrique globale et homogène des deux surrénales, utérus en place.



Figure2 : coupe scannographique transversale montrant une augmentation du volume des surrénales (TDM de FATIMA ZAHRAE réalisée au service de radiologie CHU Hassan II)

-IRM pelvienne :

Utérus et cavité vaginale en place, formations latéro utérine en rapport avec les deux ovaires, présence d'un urètre de type masculin.

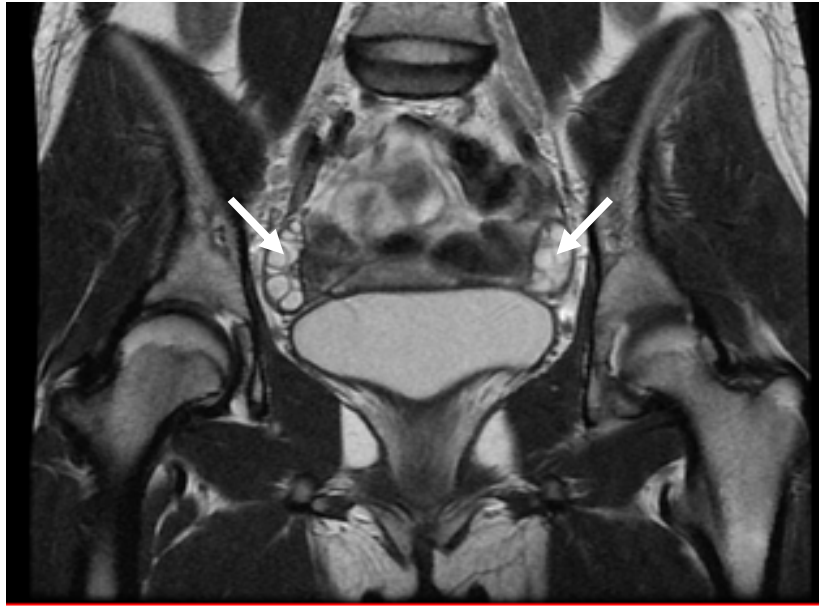


Figure 3 : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires (service de radiologie CHU HASSAN II)



Figure4 : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin (service de radiologie CHU HASSAN II)

-échographie cardiaque :

Hypertrophie ventriculaire gauche en faveur d'une HTA chronique.

-radiographie du poignet gauche :

estimation de l'âge osseux à 12-13ans



Figure5 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique, AO=12 ans, AC=9ans (service de radiologie CHU

HASSAN II)

2-7) le diagnostic retenu :

hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 11 β hydroxylase

2-8) le traitement :

Phase aiguë : (en réanimation)

- Réhydratation et correction des troubles hydro électrolytiques (correction de l'hypokaliémie).
- Antihypertenseur à base d'inhibiteur calcique en IV.
- HSHC: 5mg/kg/6h (IV).

Traitement au long cours:

- Hydrocortisone 10mg: 1cp (2 fois/jour).
- Lopril 25mg : 1cp (3 fois/jour).
- Zotrol 50mg : 1cp (2 fois/jour).

Traitement chirurgical :

Candidate à une chirurgie de réparation en juillet 2012.

2-9) Evolution immédiate et suivi :

L'évolution immédiate est favorable avec une stabilisation de la tension artérielle à des chiffres normaux (12/07mmHg), le suivi au long cours est régulier, la patiente a été vue en consultation pour les résultats de l'IRM pelvienne, l'interrogatoire ne révèle pas d'anomalie en rapport avec la prise médicamenteuse.

3) Observation N°3 : (déficit en 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase)

3-1) Identité :

Aicha, nouveau-né de 10 jours de vie, cadette d'une fratrie de 3. Issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, d'une mère de 30 ans et d'un père de 33 ans, originaire et habitant Oujda.

3-2) Motif d'hospitalisation :

Référée de l'hôpital d'Oujda pour prise en charge d'une anomalie de différenciation sexuelle.

3-3) Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie estimée à terme.
- Accouchement médicalisé à l'hôpital d'Oujda.
- Bonne adaptation à la vie extra utérine
- Allaitement maternel exclusif.

Familiaux :

- Décès d'une sœur à l'âge de 5 ans suivi pour hyperplasie congénitale des surrénales.

3-4) Histoire de la maladie:

Remonte à la naissance par la constatation lors d'un examen du nouveau né d'une anomalie de différenciation sexuelle. Suite à laquelle un bilan a été demandé puis la patiente est référée dans notre service pour complément de prise en charge.

3-5) Examen clinique :

Examen général :

- Poids : 3kg900 (N), taille : 50cm (N), PC : 37cm (N)
- FC : 146b/min, FR : 30c/min, T° : 37°C
- Aspect rose

Examen abdominal : sans particularité, ombilic cicatrisé

Examen pleuro-pulmonaire : sans anomalie (auscultation normale)

Examen cardio-vasculaire : sans anomalie

Examen neurologique : cri vigoureux, reflexes présents, tonus normal.

Examen cutanéomuqueux : hyperpigmentation diffuse accentuée au niveau des organes génitaux externes.

Examen des OGE : bourgeon génital médian (2cm), bourrelets latéraux lisses, gonades non palpables.

3-6) Examens complémentaires :

Ionogramme sanguin :

- Natrémie : 117meq/l
- Kaliémie: 6meq/l
- Urée : 0,38g/l
- Créatiniémie: 6mg/l
- Glycémie: 1,09g/l

Bilan hormonal:

- 17-OHP: 23,8ng/ml
- Testostérone:13,15ng/ml
- ACTH>1250pg/ml
- Cortisol: 18,46µg/dl
- S-DHEA: >1500µg/dl

Bilan infectieux :

ü NFS :

- Hb: 17g/dl, VGM: 82,5mm³, CCMH: 38,7%.
- Plq: 347000elts/mm³.
- GB: 10950elts/mm³.

ü CRP: 1mg/l.

ü Radiographie thoracique: sans anomalie.

Caryotype: 46XX

Bilan radiologique :

Echographie abdomino-pelvienne a objectivé la présence d'un utérus, les surrénales sont visibles de taille et d'échostructure normale.

3-7) Le diagnostic retenu :

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 3 β hydroxy stéroïdes déshydrogénase.

3-8) Le traitement :

Phase aigue

- Ration de base + correction des troubles hydro électrolytiques (hyponatrémie)
- HSHC: 5mg/kg/6h (IV)
- Antiémétique.

Traitement au long cours :

- Hydrocortisone 10mg : 4mg/j (1/2 comprimé par jour)
- Supplémentation en NaCl : 2g /j

3-9) évolution et suivi :

L'évolution immédiate est favorable, le suivi au long cours : la patiente est vue une seule fois en consultation pour évaluation clinique qui n'a pas noté d'anomalie en rapport avec la prise du traitement.

II) Autres observations :

Toutes les observations sont résumées dans les tableaux suivants :

Identité – motif d’hospitalisation :

observations	prénom	âge au moment du diagnostic	Age actuel	sexe d'élevage	Origine	NSE	Motif d'hospitalisation
1	IMRANE	7 mois	1an et demi	M	EI HOCEIMA	Bas	DHA
2	SOUKAINA	J1 de vie	Décédée	F	GUERCIF	Bas	suspicion d'infection materno-foetale
3	ZAKARIA	1 mois	2ans	M	TAZA	Bas	DHA
4	ABDERRAZAK	J9 de vie	2ans et 4 mois	M	FES	Bas	DHA
5	ANAS*	J7 de vie	2ans et 5mois	M	NADOR	moyen	adressé pour complément de prise en charge d'une HCS
6	AHMED	J1 de vie	2mois	M	TAZA	Bas	ADS
7	NOUR	J10 de vie	1an et 3mois	M	FES	moyen	DHA
8	AICHA	J10 de vie	1mois et demi	F	OUJDA	Bas	ADS
9	FATIMA ZAHRAE**	1 mois	9ans	F	MEKNES	Bas	Insuffisance surrénalienne aigue+ HTA maligne

* : suivi en consultation, hospitalisé à la période néonatale à Nador.

** : hospitalisée à l'âge de 1mois pour HCS à rabat, mise sous traitement mal suivi et réhospitalisée à l'âge de 9ans pour insuffisance surrénale aigue.

Antécédents :

Observations	consanguinité des parents	grossesse	Accouchement	Prise de Médicaments au cours de la grossesse	Cas similaire dans la famille	Autres
1	1er degré	suivie	Médicalisé/VB	Non	2 décès dans la fratrie (DHA+ADS)	-
2	1er degré	suivie	Médicalisé/VH	Non	Non	Liquide amniotique méconial
3	non consanguin	suivie	Médicalisé/VB	Non	Stérilité de l'oncle	-
4	non consanguin	suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	-
5	1er degré	suivie	Médicalisé/VB	Non	2 décès dans la fratrie (DHA)	-
6	Non consanguin	suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	-
7	2ème degré	suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Prématuré 34 SA
8	1er degré	Suivie	Médicalisé/VB	Non	1 décès dans la fratrie (ADS)	-
9	1er degré	non suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Mal suivi du traitement de l'HCS

Tableau clinique :

Observations	mode d'installation	symptomatologie				Examen général							
		vomissements	diarrhée	fièvre	ADS	Poids (kg)	DS	Taille (cm)	DS	T (°C)	TA (mmHg)	Déshydratation	Gravité de la déshydratation
1	progressif	+	+	+	+	4.7	-1	61	N	37.6		+	5%
2	aigu	-	+	-	+	3.4	N	50	N	36.5		+	5%
3	progressif	+	-	-	+	4	-2	54	-2	37	120/70	+	10%
4	progressif	+	+	+	+	9	-1	74	N	38		+	15%
5	Aigu	-	+	-	+	3.5	N	51	N	37		-	-
6	-	-	-	-	+	2,6	-2	43	-2	37		-	-
7	Aigu	+	-	-	+	1.8	-1	42	-1	36.7		+	10%
8	-	-	-	-	+	3.9	N	50	N	37		-	-
9	Aigu	+	-	+	+	31	+1	140	+2	38	230/100	+	10%

observations	examen clinique						
	Organes génitaux externes						Mélanodermie
	anomalie	Bourgeon génital	Bourrelets latéraux	Gonades	Hypospadias	PRADER	
1	+	Hypertrophie (2cm)	lisses	-	-	V	-
2	+	Hypertrophie (2cm)	Striés	-	+	IV	+
3	+	Petit bourgeon	lisses	-	+	IV	-
4	+	Hypertrophie (2cm)	Striés	-	+	III	-
5	+	Micropenis (2cm)	-	+	+	IV	-
6	+	Mesure (1cm)	striés	-	+	IV	+
7	+	Micropenis (1,5 cm)	Lisses	+	+	IV	-
8	+	Hypertrophie (2cm)	lisses	-	+	IV	+
9	+	Hypertrophie (4cm)	Striés	-	+	IV	+

Bilan biologique :

Observations	examens biologiques									
	Numération formule sanguine					ionogramme sanguin et urinaire				
	Hb g/dl	VGM (μ ³)	CCMH (%)	PLT elts/mm ³	GB elts/mm ³	Natrémie (meq/l)	Kaliémie (meq/l)	Urée sanguine (g/l)	céatininémie (mg/l)	glycémie g/l
1	11,6	82	32,1	205000	26700	132	5,6	0,31	4	0,86
2	17,1	98,6	33,6	245000	10600	130	4,1	0,58	15	0,4
3	12,7	79,1	36,8	274000	13720	104	6,8	0,74	5	0,96
4	9,1	72,5	29,2	175000	11700	117,5	5	1,37	5	0,65
5	13,9	85	29,7	325000	11400	136	5	0,47	7	0,83
6	14,9	101	35,7	274000	17940	140	5,1	0,28	12	0,44
7	14,2	87,3	32,5	243000	10200	124	6	0,34	8	0,91
8	17	82,5	38,7	347000	10950	117	6	0,38	6	1,09
9	11,9	83,4	33,1	220000	16560	141	2,1	0,26	8	0,88

observations	Dosage hormonal								Bilan infectieux				Caryotype/ sexe d'élevage
	17-OHP plasmatique ng/ml	testostérone ng/ml	$\Delta 4$ anrosténédione ng/dl	ACTH pg/ml	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	Cortisol μ g/dl	S- DHEA Ug/dl	PL	ECBU	Radio thorax	CRP mg/l	
1	7,91									N		70	46XX/ M
2	101,1											36	46XX/ F
3	40	4,2			0,46	0,85			N	N		104	46XX/ M
4	72								N	N	N	298	- / M
5	199,27	31	7,6									7	46XY/ M
6		16,30		>1250			11,8					9	
7	14,47	2,28	<0,3					4,2				36	46XY/ M
8	23,8	13,15		>1250			18,46	>1500			N	1	46XX/ F
9		1,47	2,77	82,3	0,39	0,28	11,85	55,9				139	46XX/ F

NB : -le patient N°2 a bénéficié d'une étude moléculaire ayant conclue à une mutation Q318X

-Le dosage de la désoxycorticostérone (DOC) chez la patiente N°9 a montré un taux à 3966 pg/ml

Bilan morphologique :

Observations	bilan radiologique				Diagnostics retenus présomptif
	échographie abdominopelvienne	génétiographie	TDM pelvienne	IRM	
1	présence en rétro vésical d'une structure tissulaire faisant rappeler un utérus			-utérus légèrement hypoplasique, présence d'un ovaire (droit) et d'un urètre de type masculin.	HCS par déficit en 21 hydroxylase
2	augmentation du volume des deux surrénales, présence d'un utérus de taille normale				HCS par déficit en 21-hydroxylase
3	présence un utérus, pas d'anomalie surrénalienne.				HCS par déficit en 21-hydroxylase
4	structure rétro vésicale en rapport avec un utérus, pas d'anomalie des surrénales				HCS par déficit en 21-hydroxylase
5	Pas d'hypertrophie surrénalienne, pas d'organe génital interne				HCS par déficit en 21-hydroxylase
6	Surrénales hypertrophiées, présence d'un utérus				HCS par déficit en 21 hydroxylase
7	Deux testicules de taille normale en position inguinale, absence de structure utérine	Opacification de la vessie sans autres structures visualisées			HCS par déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase
8	Présence d'un uterus, les surrénales sont visibles de taille et d'écho structure normale				HCS par déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase
9	Présence d'un utérus de taille normale, pas d'anomalie surrénalienne		hypertrophie symétrique globale et homogène des deux surrénales ; présence d'un utérus.	Utérus et cavité vaginale en place, présence des deux ovaires, et urètre de type masculin.	HCS par déficit en 11 β -hydroxylase

Traitement :

observations	traitement de la phase aiguë					traitement au long cours			
	réhydratation	Correction des troubles hydro-électrolytiques	HSHC (IV)	ATB	autres	hydrocortisone per os	fludrocortisone	supl NaCl	Chirurgie
1	+	+	+	josacine	-	+	-	+	-
2	+	+	+	amoxiciline; genta	-	+	-	+	-
3	+	+	+	-	-	+	-	+	-
4	+	+	+	triaxon	maltofer	+	-	+	-
5	-	-	-	-	-	+	+	+	candidat à une chirurgie réparatrice à l'étranger
6	-	-	+	-	-	+	-	+	-
7	+	+	+	-	-	+	-	+	-
8	+	+	+	-	-	+	-	+	-
9	+	+	+	-	loxen, lasilix, diffuka	+	-	-	Candidate à une chirurgie réparatrice en juillet 2012

Evolution et surveillance :

Observations	évolution immédiate	Le suivi			
		consultations	croissance staturo-pondérale	accidents de décompensation	effet secondaire du traitement
1	Favorable	Irrégulières	RSP (-1DS) pour la taille et (-2DS) pour le poids	(+) liés à un arrêt de traitement ou la non adaptation des doses aux situations de stress	-
2	Favorable	Irrégulières		Décédée suite à une décompensation aigue à l'âge de 5mois	
3	Favorable	Irrégulières	pas de RSP	-	-
4	Favorable	Perdu de vue			
5	Favorable	Perdu de vue			
6	Favorable	Perdu de vue			
7	Favorable	Régulière	RSP (-1DS pour le poids et la taille)	-	-
8	Favorable	Régulière	Pas de RSP	-	-
9	Favorable	Régulières	Croissance accélérée (+1 DS) pour le poids et (+2DS) pour la taille	-	-

RESULTATS

I) Épidémiologie :

1) Incidence hospitalière :

Parmi les 5040 hospitalisations pendant la période comprise entre le premier Mars 2008 et le premier Mars 2010, 9 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales à révélation néonatale et précoce ont été diagnostiqués et suivis, soit 0,17% des hospitalisations.

2) Age au moment du diagnostic:

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 34 jours avec des extrêmes de 1 jour et 7 mois.

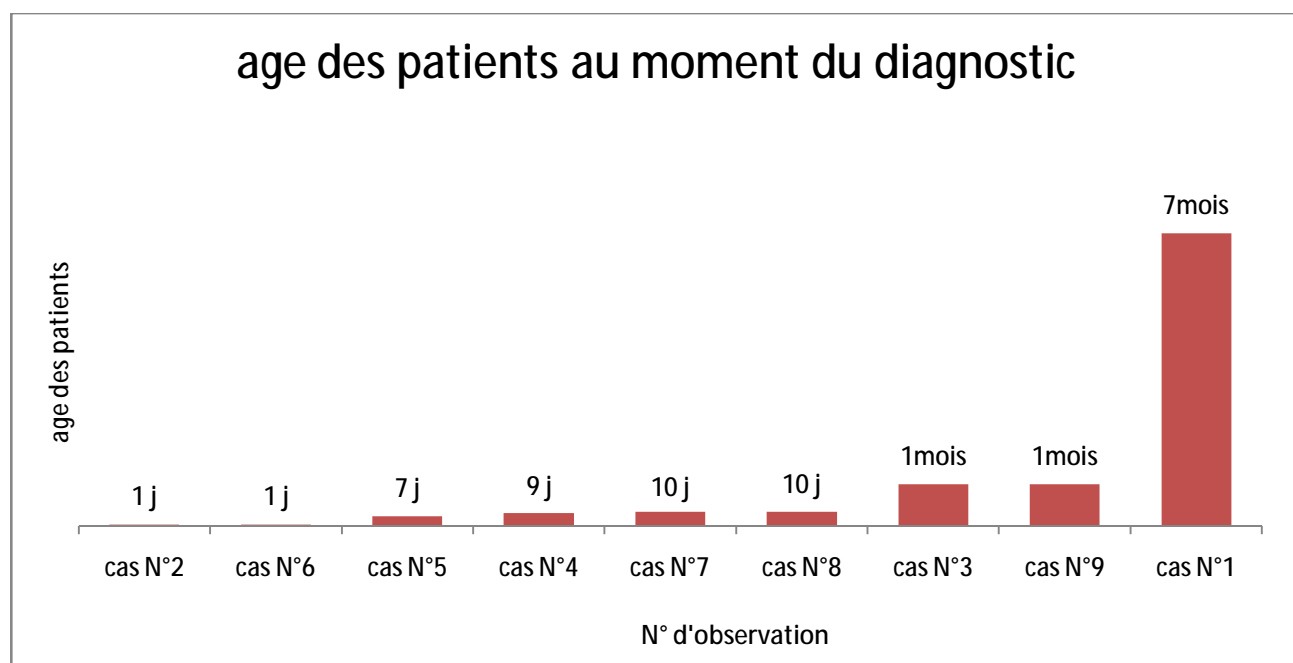


Figure 6 : Age des patients au moment du diagnostic

3) Sexe d'élevage:

Nos patients se répartissent en 3 filles et 6 garçons avec un sexe ratio de 2.

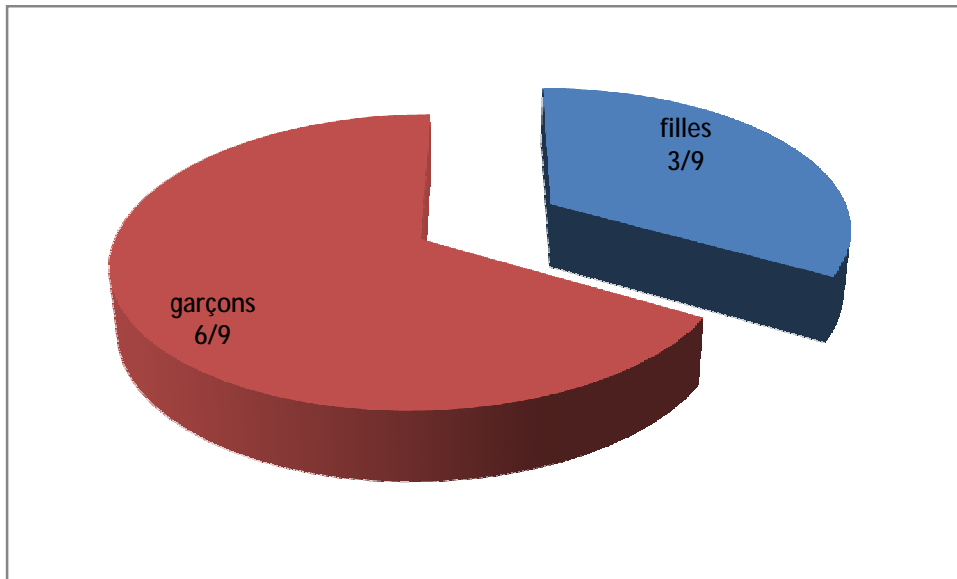


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe d'élevage

4) Terrain génétique :

Le mariage est consanguin chez 6 cas (observations : 1, 2, 5, 7,8, 9) avec une consanguinité de 1er degré chez 5 cas et de 2ème degré chez 1 seul cas.

On note la présence de cas index chez 4 patients (observations : 1, 3, 5,9)

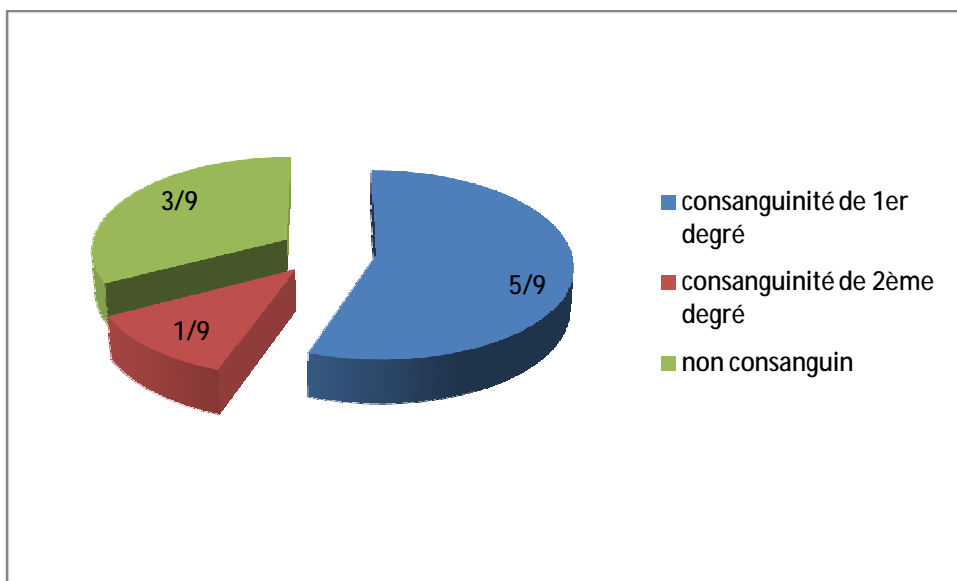


Figure 8 : Répartition des patients selon la consanguinité des parents

5) Répartition géographique :

7 de nos patients proviennent de la région nord du pays, alors que 2 sont originaire de l'Est.

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'origine géographique

Région	nombre de cas
Fès et régions (Taza, Meknès)	5
El Hoceïma- Nador	2
Oriental (Oujda, Guercif)	2

II) Antécédents

- Grossesse :

Parmi les 9 cas une seule grossesse n'a pas été suivie (observation : 9)

- Age gestationnel :

Toutes les grossesses ont été estimées à terme sauf un cas (observation : 7) chez qui on a enregistré une prématurité de 34 SA.

- La prise médicamenteuse au cours de la grossesse :

Absente dans les 9 cas

III) Données cliniques :

1) Motif d'hospitalisation :

Le motif d'hospitalisation est variable d'un patient à l'autre, la déshydratation semble fréquente que les autres (4 cas).

Tableau2 : Répartition des cas selon le motif de consultation

Motif d'hospitalisation	Nombre de cas
La Déshydratation	4
Suspicion d'infection materno-fœtale	1
Compléter la prise en charge d'une HCS	1
Anomalie de différenciation sexuelle	2
HTA maligne	1

2) Signes fonctionnels :

Le polymorphisme clinique de la maladie se manifeste chez nos patients par une richesse et une variabilité des signes fonctionnels. (tableau : 3)

Tableau3 : Répartition des cas en fonction des signes fonctionnels

Signe fonctionnel	Nombre de cas
Vomissements	5
Diarrhée	4
Fièvre	3
ADS	9
Douleur abdominale	1

3) Signes physiques :

- Poids-taille : (tableau : 4)

Tableau 4 : Données des mensurations poids-taille

	Nombre de cas	DS
Croissance normale	3	-
Retard staturo-pondéral	3	Varie entre -1DS et -2 DS
Retard pondéral isolé	2	-1 DS
Retard statural isolé	0	-
Croissance accélérée	1	+ 1DS (poids), +2DS (taille)

- HTA :

Présente chez un seul malade (observation 9) HTA à 23/10mmHg

- Ictère :

Retrouvé chez un seul cas (observation : 9)

- Déshydratation :

6 patients parmi 9 ont présenté une déshydratation, dont la gravité est variable, allant d'une légère déshydratation (5%) chez deux patients, modérée (10%) chez trois patients et sévère (15%) chez un seul patient.

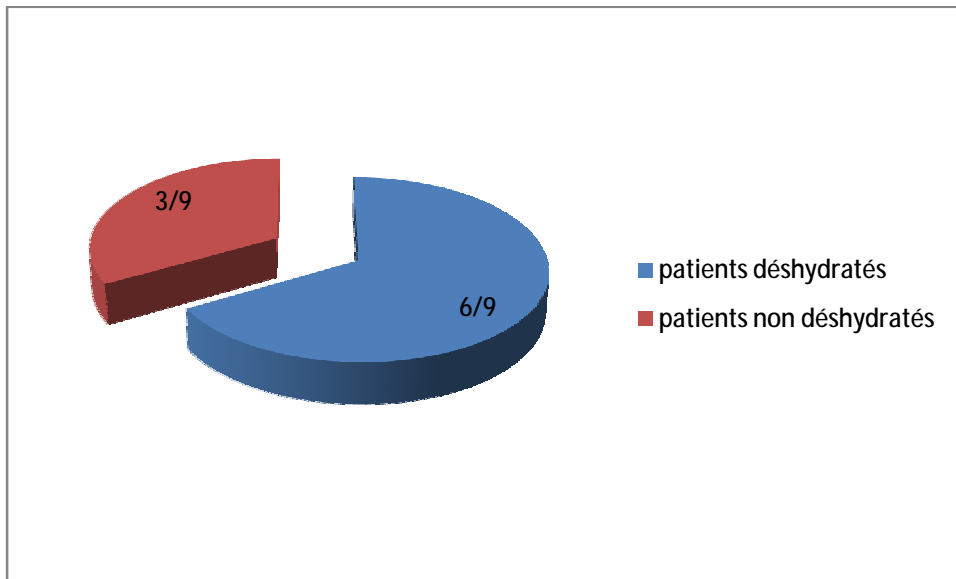


Figure 9 : Répartition des patients selon la présence d'une déshydratation

- Syndrome de virilisation :

L'anomalie de différenciation sexuelle à des stades de Prader variables (III, IV et V) a été retrouvée chez tous les patients, témoignant de la sécrétion des hormones sexuelles masculines.

- Mélanodermie :

Diffuse ou limitée aux organes génitaux externes a été retrouvée dans 4 cas (observations : 2, 6, 8,9), elle témoigne de l'hypersécrétion de l'ACTH.

IV) explorations paracliniques :

1) Biologie :

1-1) ionogrammes sanguins:

Les différentes anomalies retrouvées sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Répartition des patients selon les anomalies de l'ionogramme sanguin

Anomalie de l'ionogramme	nombre de cas
Hyponatrémie	6
hyperkaliémie	5
Hypokaliémie **	1
Insuffisance rénale	3
Hypoglycémie	2

** : l'hypokaliémie est due à l'hyperaldostérionisme

1-2) dosages hormonaux :

- la 17-OHP

Elle est élevée par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge de chaque patient. Chez les 7 patients ayant ce dosage, le taux varie entre 7,91ng/ml et 199,27ng/ml avec une moyenne de 65,47ng/ml.

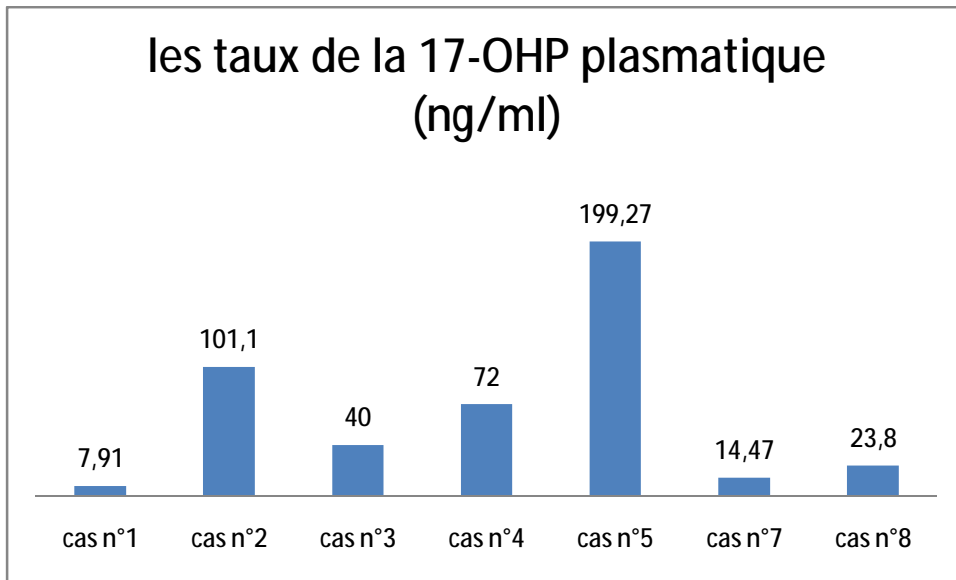


Figure 10 : les taux plasmatiques de la 17-OHP mesurés

- Testostérone :

Les valeurs de la testostérone sont variables en fonction du sexe et aussi de l'âge, la valeur normale retrouvée entre J1 et 1 mois de vie est de $0,34 \pm 0,04$ ng/ml chez les garçons et $0,13 \pm 0,09$ ng/ml chez les filles, à l'âge de 7 à 10 ans la valeur normale est de $0,07 \pm 0,03$

Les taux sont élevés chez les tous patients ayant bénéficié de ce dosage (observations 3, 5, 6, 7, 8, 9) est variant entre 1,47ng/ml et 31ng/ml avec une moyenne de 11,4ng/ml.

- $\Delta 4$ androstenedione :

Dans les 3 dosages réalisés (observations : 5, 7, 9), les taux retrouvés sont normaux dans deux cas (observations : 5, 9) et bas dans un seul cas (observation: 7).

(VN entre J1 et 1 mois de vie est de 0,3 à 2,6 ng/dl à l'âge de 9 ans la VN est de $0,16 \pm 0,09$ ng/dl)

- ACTH :

Les trois dosages réalisés ont montré des taux élevés, supérieurs à 1250pg/ml pour deux patients (observations : 6, 8) (VN=114pg/ml) et 82,3pg/ml (observation : 9) (VN=29±9).

- Cortisol :

En moyenne chez les trois patients ayant ce dosage : (observations 6 et 8) avec des taux à 11,8µg/dl et 18,46µg/dl respectivement (VN : 8,70-22,4 µg/dl) et le cas N°9 avec un taux à 11,85µg/dl (VN : 14,2±5,5 µg/dl). Les dosages sont réalisés à 8h du matin.

- S-DHEA : (VN=0,17à 0,3 µg/dl)

3 dosages sont réalisés (observation : 7, 8, 9), ils ont montré des taux élevés chez deux patients (observation : 7, 8) et un taux normal chez le patient N°7 qui a augmenté après un complément par un test à l'HCG.

- FSH- LH :

Les taux de la FSH et la LH réalisés chez les deux patients (observations : 3, 9) sont normaux. (VN<5UI/ml avant la puberté chez les deux sexes).

1-3) bilans infectieux

- Numération Formule Sanguine :

L'hyperleucocytose a été objectivée chez 2 patients (observation : 1, 9)

- La CRP est augmentée chez 6 patients ayant bénéficiés de la mesure (observations 1, 2, 3, 4, 7, 9), les valeurs retrouvées sont comprise entre 36mg/l et 298mg/l avec une moyenne de 113,8mg/l
- Le reste du bilan infectieux été normal chez tous les cas ayant bénéficié de ce bilan. PL : 2 cas (observations:3, 4), ECBU : 3cas (observations:1, 3, 4) et la radiographie thoracique : 2cas (observations : 4, 8).

1-4) caryotypes :

Le caryotype a été réalisé chez 7 de nos patients (observations : 1, 2, 3, 5, 8, 9), il est de type féminin dans 5 cas (observations : 1, 2, 3, 7, 8) et de type masculin dans deux cas (observations : 5, 7).

L'erreur de sexe est constatée chez deux patients (observations : 1, 3), chez qui un changement de sexe a été décidé en suivant une procédure par délivrance d'un certificat médical qui sera présenté au procureur du Roi, cependant les parents d'un seul patient ont accepté (observation : 1).

2) Radiologie

2-1) échographie abdomino-pelvienne :

L'échographie abdominopelvienne est réalisée chez tous les patients, les différents résultats retrouvés sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : répartition des patients selon les résultats de l'échographie

Echographie abdominopelvienne			
	Sans anomalie	Augmentation du volume des surrénales	Présence des organes génitaux internes
Nombre de cas	1 (observation : 5)	2 (Observation : 2, 6)	6 (observations : 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9)

Deux parmi les 9 examens échographiques réalisées ont montré une augmentation du volume des surrénales.

2-2) la génitographie :

Réalisée dans un seul cas (observation 7), elle ne montre pas d'anomalie.

2-3) TDM abdominopelvienne :

Réalisée dans un seul cas (observation 9) devant le tableau d'abdomen aigu, elle a montré une hypertrophie globale et homogène des deux surrénales, témoignant d'une grande performance dans l'exploration des surrénales.

2-4) IRM pelvienne :

Les examens d'IRM sont réalisés chez deux cas (observations : 1,9) et ils ont objectivé les mêmes résultats, qui se résument dans la présence des organes génitaux internes avec urètre de type masculin.

V) les diagnostics retenus :

Les diagnostics retenus présomptifs sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : les différents diagnostics retenus

Observations	Diagnostic retenu présomptif	Justifications
1	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -taux élevé de la 17-OHP
2	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée -hyperplasie surrénalienne à l'échographie. -mutation Q318X au niveau du gène de la 21 hydroxylase
3	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
4	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
5	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
6	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -testostérone et ACTH sont augmentées -augmentation du volume des surrénales à l'échographie
7	HCS par déficit en 3 β HSD	-syndrome de virilisation - taux modérément élevé de la 17-OHP - Δ 4 androsténédione diminuée et DHEA augmentée.
8	HCS par déficit en 3 β HSD	-syndrome de virilisation -ACTH élevée -SDHEA très élevée ,17 OHP modérément élevée - Δ 4 androsténédione diminuée.
9	HCS par déficit en 11 β hydroxylase	-syndrome de virilisation -HTA -DOC élevée -TDM en faveur d'une hyperplasie surrénalienne

VI) Traitement

1) Traitement de la phase aiguë :

- 7 de nos patients ont bénéficié d'une réhydratation, d'une correction des troubles hydro-électrolytiques (observations : 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9) et d'une hormonothérapie à base d'hemisuccinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse chez 8 cas (observations : 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9),
- le traitement anti hypertenseur est utilisé chez un seul cas (observation : 9), ce traitement est à base d'inhibiteur calcique en IV.
- la supplémentation en sodium est préconisée chez 7 patients (observations : 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8)
- la supplémentation en potassium est utilisée chez un seul cas (observation : 9)

2) Traitement au long cours :

- L'hydrocortisone par voie orale a été préconisée chez tous les patients à la dose de 10 à 20mg/m²/j
- La fludrocortisone est utilisée dans un seul cas (observation : 5) (AstoninMerck 0,1mg/j) (importée de l'étranger)
- La supplémentation en NaCl est préconisée chez 8 cas (observations : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)
- Un traitement anti hypertenseur à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et de β bloquant est utilisé dans un seul cas (observation : 9).

3) Chirurgie :

La cure chirurgicale de l'anomalie de différenciation sexuelle est indiquée chez tous nos patients, deux patients ont le rendez-vous pour la chirurgie réparatrice (observation : 5, 9).

VII) L'évolution :

1) L'évolution immédiate :

Favorable chez tous nos patients, l'amélioration clinique est observée chez tous les patients.

2) Le suivi :

Trois patients sont perdus de vue (observations : 4, 5, 6)

Le suivi est irrégulier chez 3 patients (observations : 1, 2, 3), et 3 patients sont suivis régulièrement (observation 7, 8, 9).

2-1) les anomalies de croissance :

Le retard staturo-pondéral est constaté chez deux patients (observation : 1, 7)

Une croissance accélérée est notée chez un seul cas (observation : 9)

2-2) les accidents de décompensation :

Deux cas (observation 1, 2) ont présenté une décompensation secondaire à un arrêt du traitement aigue suite à laquelle un cas (observation : 2) est décédé.

2-3) les effets secondaires du traitement :

Aucun des patients suivi n'a présenté des anomalies en rapport avec la prise médicamenteuse

DISCUSSION

I) Historique :

L'anatomiste Luigi De crecchio a décrit le premier cas d'hyperplasie congénitale des surrénales en 1865, Il s'agit d'un sujet cryptorchide et hypospade, trapu et barbu. Chez qui l'autopsie a révélé une augmentation du volume des glandes surrénales et des organes génitaux internes de type féminin. [3]

En 1952, Jailler et Coll ont décrit pour la première fois La physiopathologie de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase [4]. La même année a été marquée par le traitement des premiers cas d'hyperplasie congénitales des surrénales par l'acétate de cortisone et la corticostérone par Wilkins et Coll. [5,6].

En 1974, Winter a définit les principes du traitement actuel.

En 1977, Pang et Al rendent le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales possible par dosage de la 17-hydroxyprogestérone dans un éluât de sang séché. Dans la même année Dupont et Coll ont découvert la liaison entre le système HLA et le gène de la 21-hydroxylase. [7, 8, 9]

En 1984 white a construit une sonde ADNc pour le gène de la 21-hydroxylase, qui s'avère être un gène CYP21B proche d'un pseudogène CYP21A, source des mutations survenant sur le gène B. [10]



Figure 11 : l'anatomiste napolitain Luigi DeCrecchio (1832-1894) qui a décrit pour la première fois l'hyperplasie congénitale des surrénales [11]

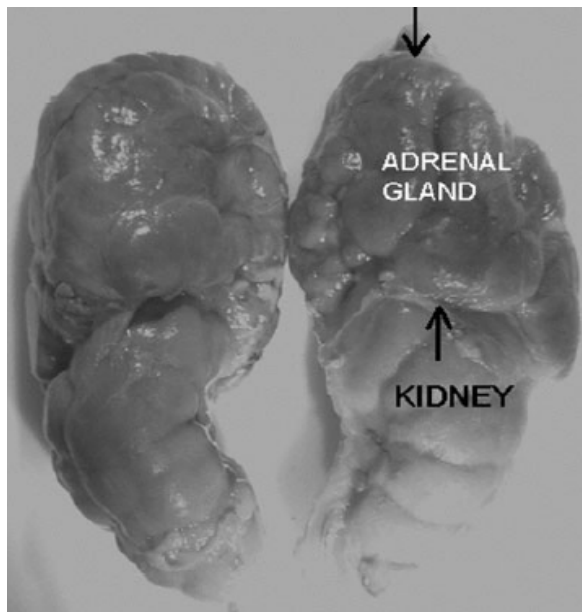


Figure 12 : deux surrénales augmentées de volume [12]

II) Rappel anatomo-physiologique [13, 14, 15]

1) La glande surrénale :

Les glandes surrénales sont des organes endocriniens importants impliqués dans le contrôle du développement embryonnaire, de la réponse au stress ainsi que de la pression artérielle. Sous un contrôle important et complexe, la production des hormones surrénales est essentielle à l'homéostasie de l'ensemble de l'organisme. Chaque surrénale est située en position antéro supérieure par rapport au rein homolatéral et elle est irriguée par les artères surrénales. De forme pyramidale, la glande surrénale pèse entre 4 et 6 grammes chez un adulte normal. Entourée d'une capsule de fibroblastes et collagène Elle est divisée en deux structures : la médullosurrénale, d'origine ectoblastique et la corticosurrénale, d'origine mésoblastique.

La corticosurrénale produit un groupe d'hormones appelé corticostéroïdes dont il existe trois variétés.

2) Histologie :(figure : 13)

À maturité, le cortex est formé de trois types cellulaires distincts arrangés en couches superposées. En périphérie, on retrouve la zone glomérulée, composée de petites cellules faiblement démarquées en arrangements sphériques. Cette zone constitue environ 15 % de la masse surrénale et est le site de production des minéralocorticoïdes, dont le principal est l'aldostérone. En dessous de cette zone se trouve la zone fasciculée composée de cellules en faisceaux parallèles. C'est le site de production des glucocorticoïdes, en majorité le cortisol chez l'humain. Représentant plus de 75 % du cortex, les cellules de cette zone possèdent un plus grand ratio cytoplasme/noyau, avec de nombreuses inclusions lipidiques. Ces cellules sont arrangées en cordons serrés et bien organisés. La démarcation entre

cette zone et la zone glomérulée peut être floue, avec des cellules de la fasciculée pouvant envahir la zone glomérulée jusqu'à la capsule. La dernière zone bordant la médulla est la zone réticulée, site de production des androgènes surrénaliens dont les plus importants sont la déhydroépiandrostérone (DHEA). Bien que ce stéroïde soit également produit dans la zone fasciculée, seules les cellules de la zone réticulée peuvent produire la forme sulfatée active du DHEA. La démarcation entre la zone réticulée et ses zones voisines est plus franche. Ces cellules sont organisées en cordons irréguliers en anastomose. La démarcation des différentes zones de la glande surrénale est facilement observable avec les techniques d'histologie classiques.

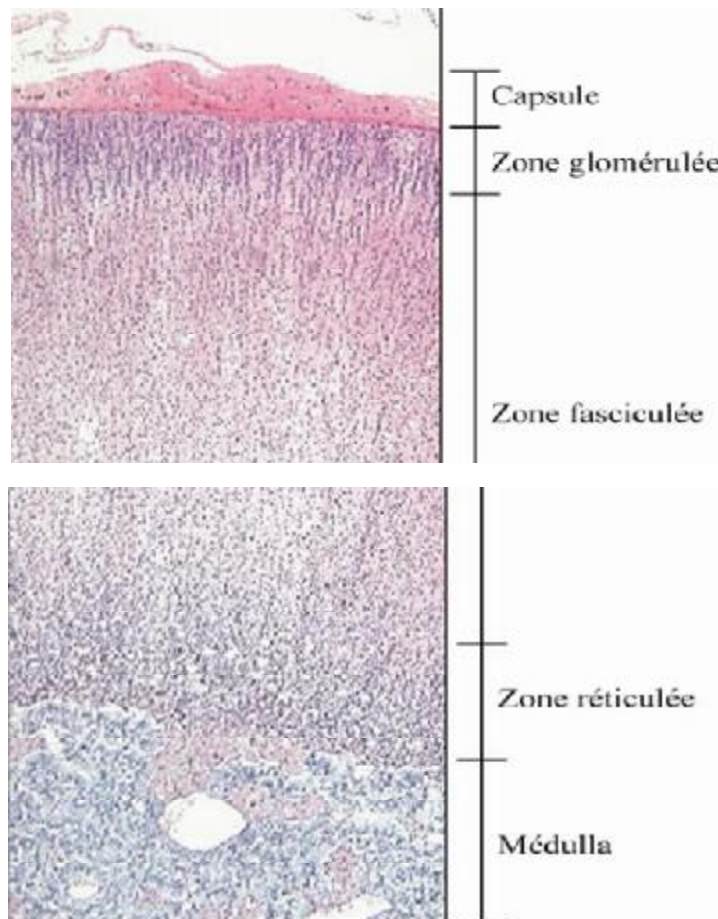


Figure13 : organisation histologique de la glande surrénale

3) La stéroïdogénèse des hormones surrénaliennes

3-1) Synthèse des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17 α -hydroxylase (CYP17), ce qui pousse la pregnénolone à être transformée en corticostérone par la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD), la 21 hydroxylase (CYP21) et la 11 β -hydroxylase (CYP11B1). La conversion de corticostérone en aldostérone, principal minéralocorticoïde, est effectuée par l'aldostérone synthétase (CYP11B2) qui n'est exprimée que dans les cellules de la zone glomérulée.

3-2) Synthèse des glucocorticoïdes

La production de glucocorticoïdes est assurée par la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17 α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la pregnénolone en 17 hydroxy-pregnénolone. Ce précurseur peut alors emprunter la voie de synthèse du cortisol, glucocorticoïde majeur chez l'humain. Les cellules fasciculées n'expriment pas l'enzyme CYP11B2, ce qui empêche leur production d'aldostérone.

3-3) Synthèse des stéroïdes sexuels surrénaliens :

Les stéroïdes sexuels sont produits en majorité par les gonades. La glande surrénale produit toutefois des androgènes : la DHEA et sa forme sulfatée DHEA-S ainsi que de l'androstenedione, un précurseur de la testostérone. La production d'oestrogènes par la surrénale est trop faible pour avoir un impact physiologique. Les cellules de la zone réticulée ont leur spécificité fonctionnelle assurée par la perte d'expression de la 3 β -HSD, ce qui empêche la production des autres stéroïdes surrénaliens. La DHEA est produite par les zones réticulée et fasciculée mais seules les cellules de la réticulée expriment la sulfatase SULT2A1 nécessaire à la production de DHEA-S.

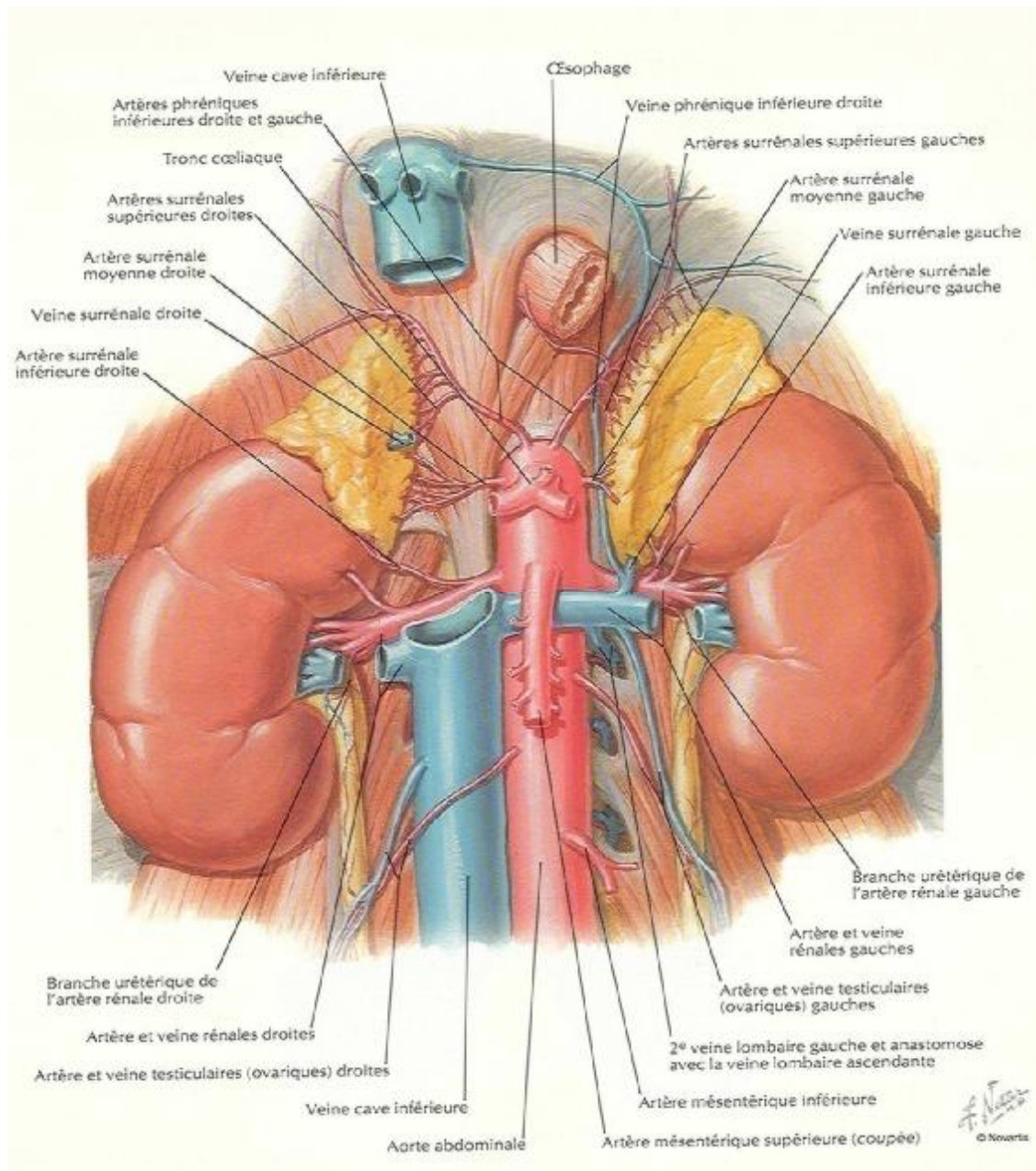


Figure 14 : localisation des surrénales et vascularisation des différents éléments du retro péritoine[14]

4) Rôles des stéroïdes surrénaliens

4-1) Rôle des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes tiennent leur nom de l'effet qu'ils ont sur le métabolisme des glucides. Ils exercent toutefois un effet sur presque tous les processus d'homéostasie et il est difficile de définir en un seul thème quel est le rôle physiologique des glucocorticoïdes.

Ces hormones sont largement utilisées en clinique, en particulier pour leurs effets anti inflammatoires et sur le système immunitaire.

- Effets immunologiques

Utilisés pour traiter un large éventail de maladies liées à des problèmes d'autoimmunité, les glucocorticoïdes ont globalement un effet immunosuppresseur. Ils agissent par différents moyens sur le système immunitaire et il est difficile de déterminer lequel est le plus important à la modulation immunitaire. Un effet primordial de cette action est de diminuer le nombre de cellules immunitaires actives (monocytes, macrophages, lymphocyte T, granulocytes et fibroblastes). Les glucocorticoïdes peuvent en effet redistribuer ces cellules dans le corps, en dirigeant par exemple les lymphocytes T des compartiments intra-vasculaires vers les nodules lymphatiques, la rate et la moelle osseuse.

Ils redistribuent également les cellules polynucléaires neutrophiles en diminuant leur nombre au niveau des sites d'inflammation. Les glucocorticoïdes peuvent de plus activer les programmes de mort cellulaire dans les lymphocytes et diminuent la prolifération cellulaire des fibroblastes. Les autres effets des glucocorticoïdes consistent surtout à diminuer la production et l'activité de nombreuses cytokines et autres messagers pro-inflammatoires tels que les interleukines 1, 2 et 6, les prostaglandines et la fibronectine.

- Effets métaboliques

En plus de leurs effets sur le système immunitaire, les glucocorticoïdes agissent sur les processus métaboliques à presque tous les niveaux : métabolisme du glycogène, gluconéogenèse, métabolisme des lipides ainsi qu'au niveau de l'utilisation périphérique du glucose. Les rôles des stéroïdes au niveau métabolique ont été mis en évidence par l'incapacité de souris surrénalectomisées à maintenir des taux de glycogène hépatique normaux. Les glucocorticoïdes activent la glycogène synthétase en stimulant sa déphosphorylation et inactivent l'enzyme de dégradation du glycogène : la glycogène phosphorylase. Au niveau de la gluconéogenèse, les glucocorticoïdes activent directement la production de glucose hépatique en stimulant les niveaux d'expression des enzymes clés de cette voie métabolique : la glucose-6-phosphatase (G6P) et la phosphoénol pyruvate carboxykinase (PEPCK). Ils stimulent également la gluconéogenèse indirectement en augmentant la disponibilité des substrats, activant la relâche d'acides aminés gluconéogéniques par les organes périphériques. Dans ces organes périphériques (en particulier les muscles squelettiques), les glucocorticoïdes diminuent également la quantité de glucose internalisé en diminuant l'efficacité du transport actif de glucose via la répression de l'expression des transporteurs de glucose. Les glucocorticoïdes sont en plus de puissants activateurs de la lipolyse dans le tissu adipeux. Ils agissent sur ce tissu en augmentant la sensibilité des adipocytes à d'autres agents lipolytiques tels que les catécholamines et l'hormone de croissance. Un autre effet de ces stéroïdes sur le tissu adipeux est au niveau de la répartition des dépôts lipidiques dans le corps, particulièrement observable dans les cas de stimulation chronique par les glucocorticoïdes (syndrome de Cushing), bien que le mécanisme exact de cet effet ne soit pas encore connu. Les glucocorticoïdes peuvent également mobiliser des acides aminés extra hépatiques pour stimuler la gluconéogenèse. En diminuant la synthèse de protéine, ces stéroïdes peuvent avoir

un effet néfaste sur les muscles squelettiques et cardiaque s'ils se trouvent en excès.

- Autres effets

Les glucocorticoïdes agissent également sur plusieurs autres tissus tels que le tissu conjonctif, diminuant entre autres la production de composantes de la matrice extracellulaire et la capacité de réparation des plaies. Ils ont également un effet marqué au niveau du système nerveux central. Ces effets ont été découverts majoritairement à la suite d'observations cliniques chez des patients présentant des excès de glucocorticoïdes et développant dépressions, psychoses et autres syndromes psychologiques. Les effecteurs des glucocorticoïdes sur la cognition et l'humeur sont encore inconnus. On retrouve toute fois des récepteurs aux glucocorticoïdes dans plusieurs parties du système nerveux central. Notons finalement que les glucocorticoïdes sont un potentiel hypertensif, pouvant lier les récepteurs aux minéralocorticoïdes

4-2) Rôle des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes sont les stéroïdes contrôlant le transport d'électrolytes à travers les membranes épithéliales. Le principal minéralocorticoïde est l'aldostérone, qui agit en modulant l'expression de différents gènes cibles au niveau génomique et en altérant la signalisation intracellulaire par des mécanismes non génomiques. L'organe cible majeur de ces hormones est le rein, bien que de nombreuses études démontrent que l'aldostérone possède un rôle important dans plusieurs autres tissus comme le coeur, les poumons et le système nerveux central.

- Fonction rénale

Les cellules cibles classiques de l'aldostérone sont une fine couche unicellulaire de l'épithélium du tubule collecteur rénal. Ces cellules sont la barrière entre l'environnement interne et externe au niveau du rein. Elles contrôlent les concentrations d'électrolytes de part et d'autre de leurs membranes. La réabsorption du sodium et de l'eau de l'urine vers la cellule se fait de façon passive via un canal sodique épithélial (ENaC) situé à la membrane apicale. De la cellule à l'espace interstitiel, les électrolytes sont transportés de façon active par des transporteurs Na^+/K^+ ATPase qui excluent le sodium et font entrer du potassium.

L'eau suit les mouvements du sodium à travers la cellule. L'aldostérone agit directement sur ces deux transporteurs au niveau génomique, activant l'expression de différents gènes impliqués dans l'activation de ce processus de réabsorption rénal. Les principales cibles sont la sérine de type 1 activée par les glucocorticoïdes (SGK1) et l'ubiquitine ligase NEDD4-2. Cette dernière est une protéine activant la destruction des canaux ENaC par le processus d'ubiquitination. SGK1 est une protéine inactivant NEDD4-2 par phosphorylation. L'expression de plusieurs autres gènes, tels que 14-3-3 et Usp2-45 sont également induits par l'aldostérone et agissent de la même sorte, inactivant NEDD4-2.

4-3) Rôles des androgènes surrénaliens

Les androgènes surrénaliens (DHEA, DHEA-S et androstènedione) ne sont pas des androgènes biologiquement actifs en soi et n'ont qu'une fonction de précurseurs chez l'humain. Ils sont convertis par des tissus périphériques tels que les tissus adipeux et osseux en des androgènes puissants : la testostérone et la 5α -déhydrotestostérone. Les androgènes surrénaliens sont en fait la source principale de testostérone chez les femmes et marginale chez les hommes : les testicules produisant la grande majorité de la testostérone. La principale fonction des

androgènes surrénaliens est observée au cours de l'embryogenèse et de la vie fœtale. Les surrénales fœtales produisent exclusivement du DHEA qui est converti dans le placenta en œstrogène par aromatisation. Chez l'humain, le DHEA est la principale source d'œstrogène dans la vie placentaire. Les insuffisances surrénaliennes diminuant la production de ce stéroïde dans la surrénale fœtale, elles empêchent la complétion du développement du fœtus, les glandes surrénales connaissent un réarrangement profond lors de la première année de vie au cours de laquelle la zone fœtale régresse fortement pour mener à la zonation normale qui persiste au cours de la vie. Il s'ensuit un déclin de la production de DHEA qui remontera au cours de la puberté et diminuera ensuite après 40 ans de vie. Bien que les fonctions du DHEA chez l'humain adulte ne soient pas encore claires, le profil de sécrétion des androgènes surrénaliens suggère un rôle pour ces hormones dans les processus de vieillissement.

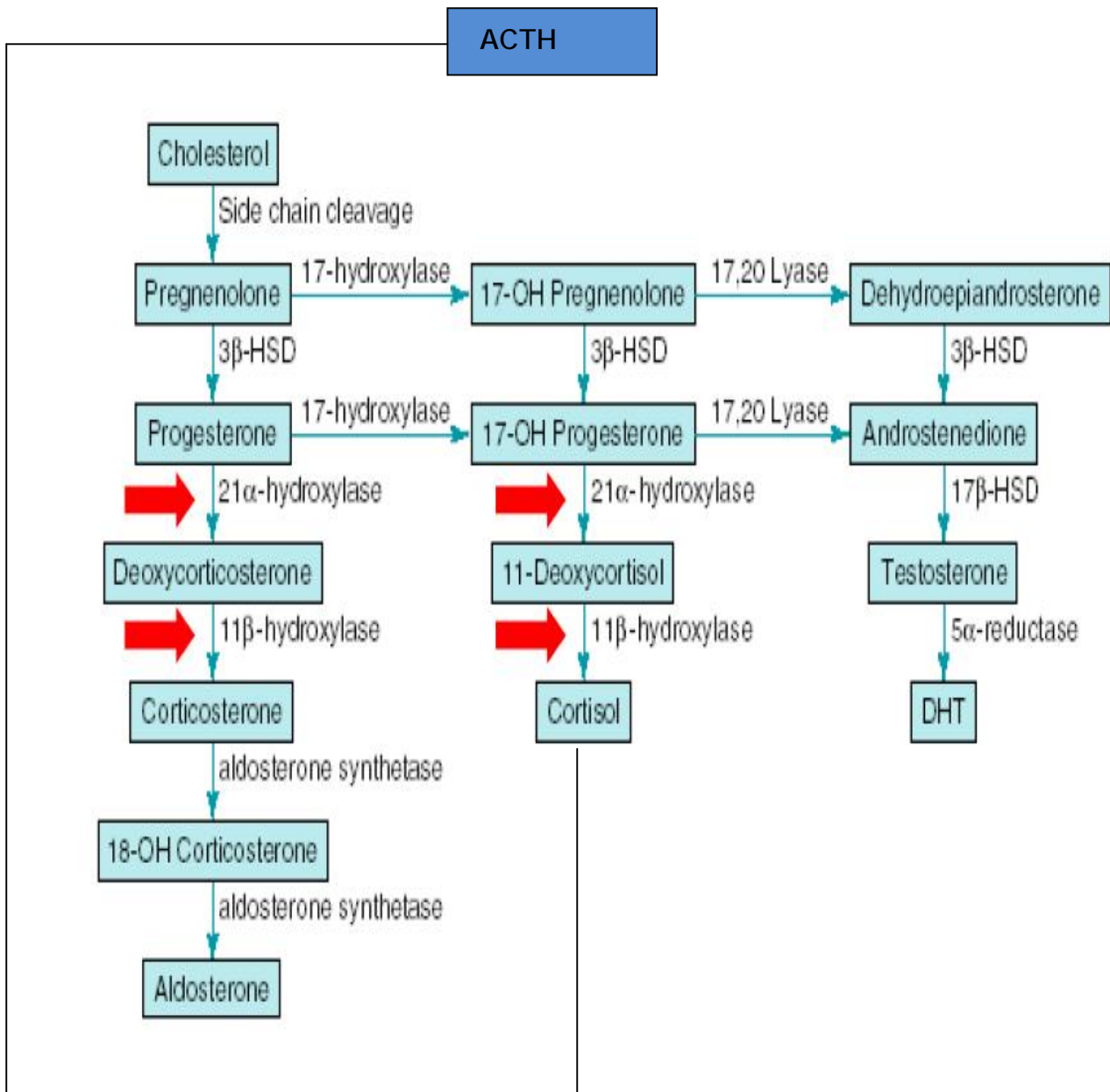


Figure15 ; biosynthèse des stéroïdes surrénaliennes [110]

III) Classification : [2] [21]

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol, La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire, alors que celle des androgènes est déficitaire si le bloc enzymatique est situé en amont de leur voie de synthèse. De ce point, on distingue plusieurs déficits enzymatiques responsables de l'hyperplasie congénitale des surrénales :

- Le déficit en 21-hydroxylase (95%)
- Le déficit en 11 β -hydroxylase (5à 8%)
- Le bloc en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (1à 10%)
- Le bloc en 17 α -hydroxylase (1%)
- Le bloc en StAR (rare)
- Le bloc en P450 oxydoréductase : nouvelle cause d'hyperplasie congénitale des surrénales décrite en 2004 chez une fille ayant une anomalie de différenciation sexuelle avec des taux d'androgène faible et une faible activité en 21 et en 17 α hydroxylase , la cause est liée à une mutation de l'enzyme P450 oxydoréductase qui catalyse le transfert d'électron de la nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate (NADPH) aux enzymes P450C17, P450C21 et à l'aromatase (responsable de l'aromatisation des androgènes en estrogènes) nécessaire à leur fonction. Son déficit entraîne donc un défaut partiel de ces enzymes. On suggère une autre voie dans la synthèse des androgènes de l'homme, présent seulement dans la vie fœtale, ce qui explique la combinaison d'excès d'androgènes prénatals et le déficit androgénique postnatal.

1) La forme classique :

Elle est précoce et de révélation néonatale avec deux sous groupes : La forme virilisante et la forme sévère avec perte de sel, Dans les deux formes le fœtus féminin présente une virilisation des organes génitaux externes avec ambiguïté sexuelle à la naissance. Il existe un risque vital dans les formes avec perte de sel en cas de crise surrénalienne. Le diagnostic anténatal est facilité par le dosage de 17-hydroxyprogestérone dans le liquide amniotique ou après la naissance dans le sang périphérique, la confirmation par analyse génétique est conseillée.

2) La forme non classique : (ne fait pas l'objet de cette étude)

Moins sévère, le début des symptômes non spécifiques d'hyper androgénie survient plus tard après la naissance, souvent au cours de la puberté. Les manifestations sont variables : une pseudo-puberté précoce, hirsutisme, troubles menstruels et acné.

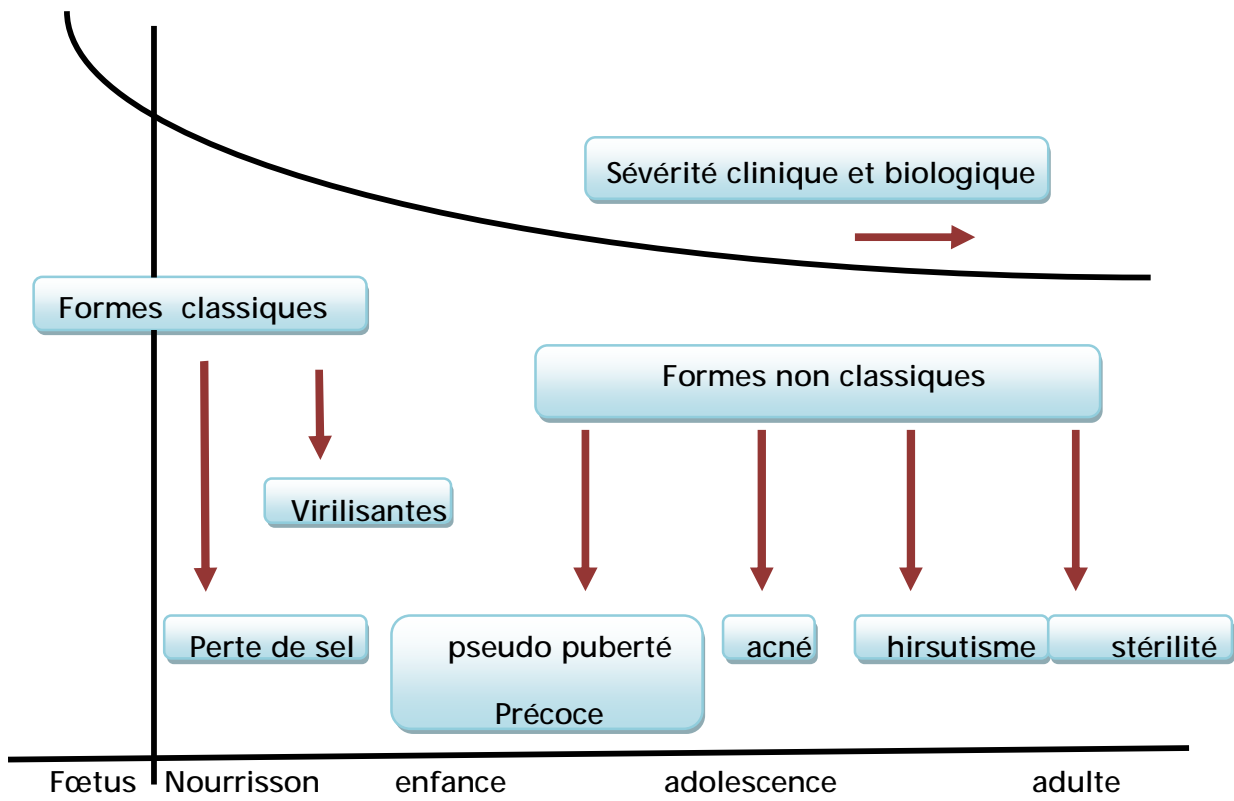


Figure 16 : polymorphisme et sévérité clinique du déficit en 21-hydroxylase [2]

IV) Physiopathologie : [1] [16] [17] [18] [19]

Les déficits enzymatiques rencontrés dans l'hyperplasie congénitale des surrénale ont comme conséquence :

1) Un déficit en cortisol :

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol. Le cortisol est une hormone de stress nécessaire dans la régulation du métabolisme glucidique et le maintien d'une glycémie normale, en augmentant la production de glucose et de glycogène dans le foie et les muscles et en diminuant le métabolisme du glucose dans les tissus périphériques et la dégradation du glycogène. Son défaut de synthèse peut entraîner des hypoglycémies parfois sévères surtout chez le nouveau-né avec des risques de complications neurologiques (convulsions et séquelles). La synthèse de cortisol se fait sous l'action de la corticotropin releasing hormone (CRH) et de l'adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (hormones hypothalamo-hypophysaires). La carence en cortisol est à l'origine de la levée du rétrocontrôle négatif hypothalamohypophysaire, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol en amont du bloc enzymatique.

2) Déficit en aldostérone :

La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire. L'aldostérone régule l'équilibre hydroélectrolytique en agissant sur la rétention hydrosodée et l'élimination du potassium par le rein. Un déficit en aldostérone est donc responsable d'une perte d'eau et de sel dans les urines et donc d'une déshydratation avec une hyponatrémie et une hyperkaliémie et un risque de choc hypovolémique. La synthèse d'aldostérone est régulée principalement par le système rénine angiotensine. L'angiotensine II dont la synthèse dépend de la rénine, stimule la conversion du cholestérol en prégnénolone et de la corticostérone en aldostérone. Cette dernière effectue un rétrocontrôle négatif sur ce système enzymatique.

Le déficit sodé est aggravé secondairement par l'effet anti aldostérone de la progestérone et de la 17 hydroxyprogesterone par inhibition compétitive au niveau du tubule rénal distal.

3) Déficit des androgènes :

La synthèse d'androgènes est déficitaire si le bloc enzymatique est situé en amont de leur voie de synthèse. Ce déficit entraîne une virilisation insuffisante avec des anomalies des organes génitaux chez le fœtus de sexe masculin (46XY) ; les fœtus de sexe féminin (46XX) sont de phénotype féminin normal. En revanche, certains blocs enzymatiques entraînent un excès de sécrétion d'androgènes par une déviation du métabolisme des substrats d'amont. Cet excès est responsable d'une virilisation des fœtus de sexe féminin (46XX) alors que les fœtus de sexe masculin naissent sans anomalie des organes génitaux externes (OGE).

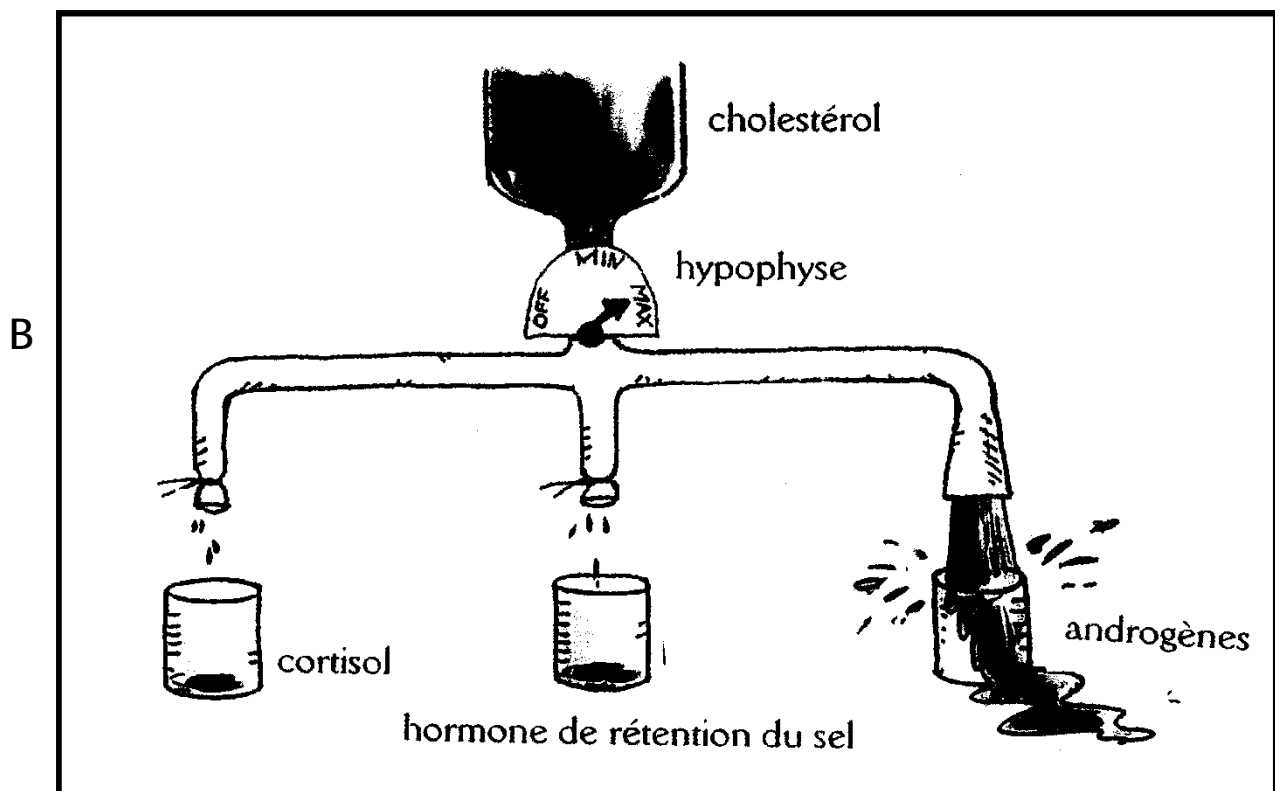
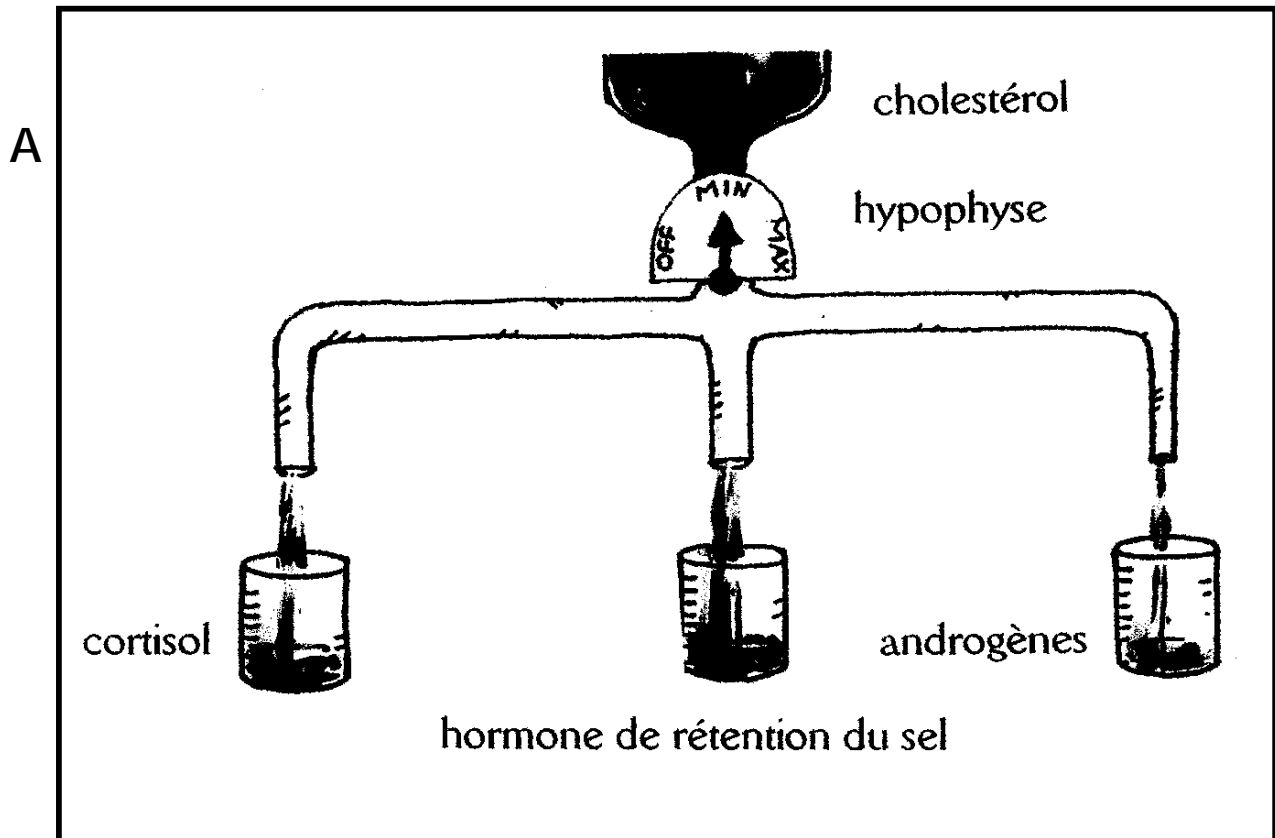


Figure17 : représentation schématique montrant la différence entre l'état normal de la synthèse des stéroïdes surrénaliens(A) et en cas de déficit enzymatique (B) [111]

V) Le déficit en 21 hydroxylase :

1) Physiopathologie

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet la transformation de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) en 11-désoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progestérone en désoxycorticostérone (DOC) sur la voie de synthèse de l'aldostérone, en cas de déficit complet en 21-hydroxylase (activité résiduelle enzymatique nulle), la surrénale ne peut synthétiser ni le cortisol ni l'aldostérone. La persistance d'une activité résiduelle minime (environ de 2 %) permet le maintien d'une synthèse d'aldostérone suffisante pour éviter le syndrome de perte de sel. La carence en cortisol est à l'origine de l'absence du rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17OHP et des androgènes surrénaliens, dont le principal est la Δ 4-androstènedione, leur synthèse ne nécessitant pas de 21-hydroxylation. Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en dihydrotestostérone dans les cellules cibles.

La synthèse accrue de la testostérone entraîne chez le fœtus féminin une virilisation des organes génitaux externes variable en fonction du degré du déficit enzymatique

Points essentiels :

- Déficit en 21 hydroxylase
- 17-OHP augmente
- Cortisol diminue -----à ACTH augmente
- Testostérone augmente

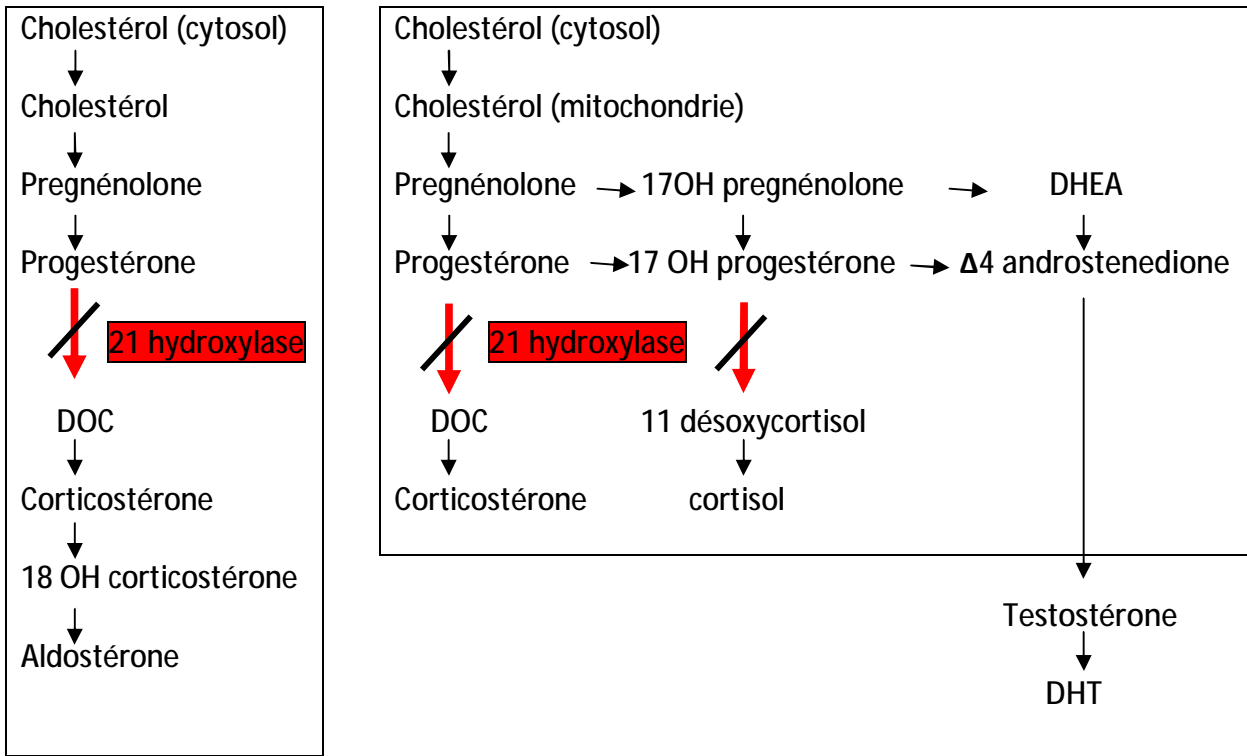


Figure 18 : schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase

2) Génétique du déficit en 21-hydroxylase

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase est une affection autosomique récessive par atteinte du gène codant pour le cytochrome P450c21, médiateur de la 21-hydroxylation qui est une protéine située dans le micrososome du réticulum endoplasmique.

2-1) Gène de la 21-hydroxylase : localisation et description [2] [20] [22] [23] [24]

Le gène de la 21-hydroxylase CYP21A₂ et son pseudo gène CYP21A_{1P} sont localisés avec le locus B du système majeur d'histocompatibilité (HLA III) sur le bras court du chromosome 6 (6p21 ; 3).

Les deux gènes sont situés en tandem à 600Kb du locus HLA B et 400Kb du locus HLA DR, en aval de la portion codante le quatrième facteur du système complément (C4A et C4B), l'unité C4/CYP21 est limitée par le gène télomérique RP1

et le gène centromérique TNXB et leurs pseudo gènes respectives RP2 et TNXA formant ainsi le modèle (RP-C4-CYP21-TNX).

Le gène de la 21-hydroxylase et son pseudo gène sont constitués de 10 exons et 9 introns avec un haut degré de ressemblance, 98% pour les nucléotides des exons et 96% pour ceux des introns. Le pseudo gène est inactif vu plusieurs mutations (88) délétères empêchant sa traduction.

2-2) Lésions génétiques et corrélation génotype-phénotype : [2] [20] [22] [24]

Deux mécanismes majeurs sont responsables du déficit en 21-hydroxylase : les réarrangements (délétions et conversions géniques) et les mutations ponctuelles. Les délétions sont responsables de 12 % des cas de forme classique d'HCS. Ce sont de grandes délétions de 30 kb situées entre l'exon 3 et 8. Les larges conversions géniques sont, elles, responsables de 10 % des formes classiques. Elles se situent dans la région dupliquée C4-CYP21. Dans ce cas, il n'y a pas de perte de matériel génique.

Dans 75 % des cas d'HCS, le déficit est dû à une mutation du gène *CYP21A2*. Douze des 50 mutations les plus fréquentes sont présentes naturellement dans le gène *CYP21A1P*, évoquant un mécanisme de microconversion génique. Seuls 1 à 2 % des HCS sont dues à des mutations de novo. Les plus fréquentes mutations entraînant une forme classique sont la mutation dans l'intron 2 dans le site d'épissage (30 %), les délétions géniques (20 %), la mutation I172N (environ 20 %) et les larges délétions (7 %). La mutation I172N est la mutation la plus fréquente retrouvée dans les formes virilisantes pures (sans perte de sel). Les mutations les plus fréquemment responsables de forme non classique sont la V281L (55 %), P30L (4 %) et P453S (4 %). La corrélation entre le génotype et le phénotype a été bien identifiée chez des races et des ethnies variables. Le déficit enzymatique dépend de la lésion génétique en cause de ce point on distingue trois groupes :

- Le premier groupe :

L'activité enzymatique est totalement supprimée, il s'agit généralement de délétion, c'est le cas des patients ayant un syndrome de perte de sel. Dans notre étude, la seule analyse moléculaire réalisée a montré une mutation Q318X chez un patient qui a présenté un syndrome de perte de sel associé à une virilisation des organes génitaux externes (observation : 2).

- Deuxième groupe : C'est des mutations qui sont à l'origine de la synthèse d'un enzyme avec 1 à 2% de l'activité enzymatique normale, exemple Ile 172Asn (I172N). Ces mutations qui permettent une synthèse adéquate de l'aldostérone sont retrouvées dans la forme virilisante pure.
- Troisième groupe : Inclus plusieurs mutations comme VAL 281 Leu (V281L) et Pro 30 Leu (P30L) qui produit un enzyme avec 20 à 60% de l'activité 21 hydroxylase normale, elles sont associées à la forme non classique.

Corrélation génotype-phénotype dans le déficit en 21 hydroxylase

- ✓ Activité enzymatique totalement supprimée = hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel. (Exemple : mutation Q318X)
- ✓ Enzyme de la 21 hydroxylase avec 1 à 2% de l'activité enzymatique normale = forme virilisante pure. (Exemple : mutation ile172 Asn)
- ✓ Enzyme de la 21 hydroxylase avec 20 à 60% de l'activité enzymatique normale = forme non classique de l'HCS. (Exemple : Pro 30 Leu).

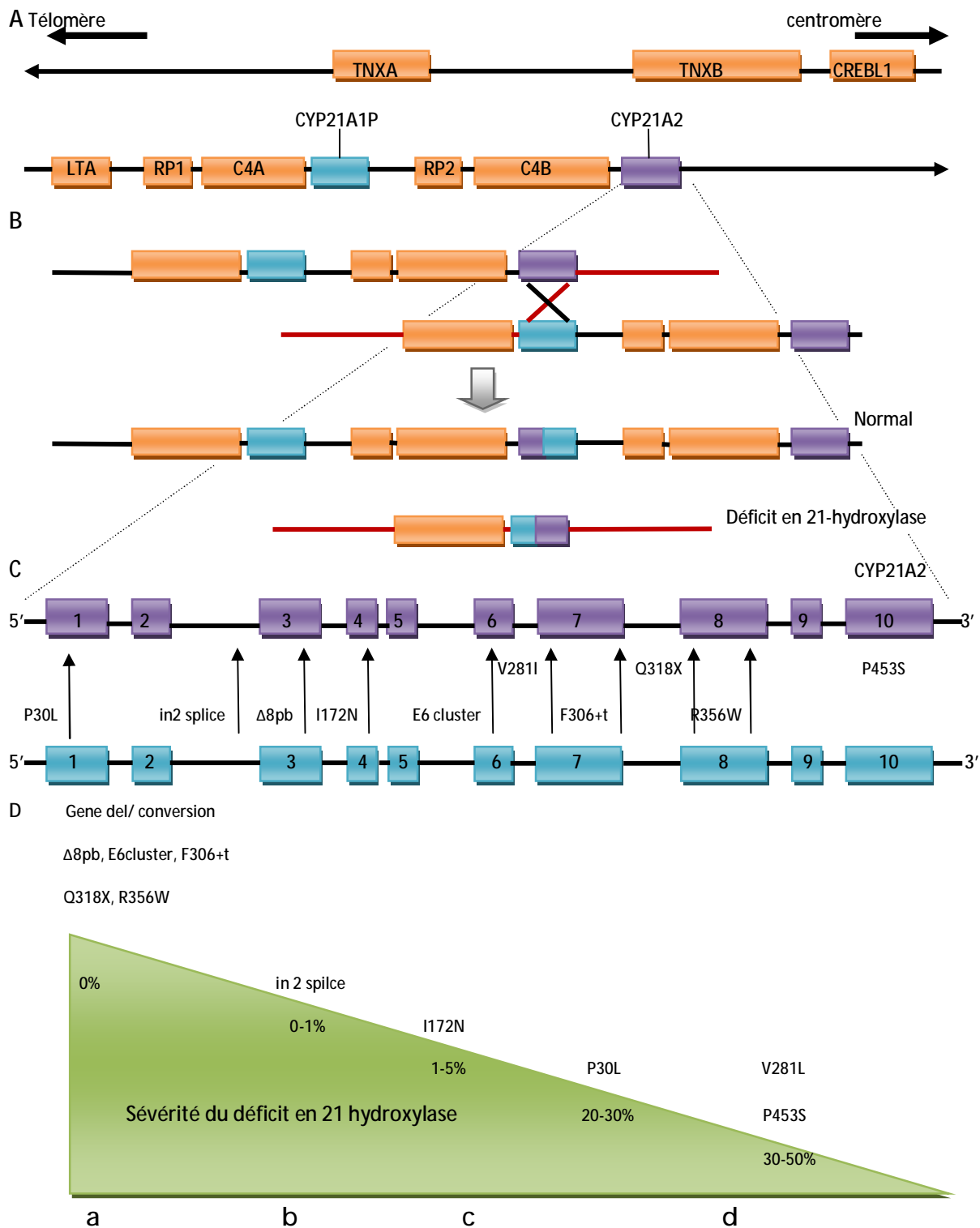


Figure 19 : gène de la 21 hydroxylase et corrélation génotype- phénotype [20] [22]

A : le gène CYP21A2 et son pseudogène CYP21A1P sont situés en tandem avec la portion codante le quatrième facteur du système complément (C4A, C4B). **B** : crossing over des gènes de la 21-hydroxylase durant la méiose

C : les mutations transférées par microconversion du pseudogène CYP21A1P au vers le gène CYP21A2. **D** : la corrélation génotype-phénotype dans l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

a et b : groupe de mutations associé à la forme classique avec perte de sel. c : groupe de mutation associé à la forme classique virilisante pure. d : groupe de mutation associé à la forme non classique.

3) Épidémiologie :

La prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-OH dans diverse expériences retrouve : un cas pour 15000 naissance dans la forme classique, avec des variations en fonction des ethnies [2] [20] [25], la maladie est particulièrement fréquente chez les yupik esquimaux : 1cas pour 282 suivis par l'île de réunion : 1 cas pour 2141. Alors que la forme non classique est de 1‰ de la population générale avec une variation en fonctions des ethnies, une forte prévalence est observée chez les juifs ashkénazes (3,9%), les hispaniques (1,9%), les yougoslaves (1,6%) et les italiens (0,3%). [10] [26] [27] Au Maroc, la prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales n'est pas encore connue, vue l'absence de programme national de dépistage

Cette prévalence élevée dans les deux formes peut être expliquée par la fréquence des unions consanguines [28] [29] qui sont également fréquentes dans notre pays, chez les 6 patients de notre série ayant un déficit en 21-OH trois patients ont la notion de consanguinité parentale.

Avant la mise en route du dépistage néonatal, le sexe ratio était de deux filles pour un garçon, alors qu'actuellement il est d'une répartition égale des sexes. [3] [31],

Tableau8 : comparaison des données épidémiologiques entre l'étude menée au CHU Ibn Rochd en 2002 et l'étude réalisée au CHU Hassan II Fès 2011

Etude	Nombre de cas Avec déficit en 21-OH	Consanguinité	Age au moment du diagnostique	Sexe ratio garçon/fille	Cas index
CHU Ibn Rochd	8/8	1/2	22jours	1	3/8
CHU Hassan II	6/9	1/2	43jours	5	3/6

Tableau 9: incidence des hyperplasies congénitales des surrénales déterminée par le dépistage et les cas recensés avant dépistage. [32]

Origine géographique	Dépistage Nombre de tests	Incidences	Cas recensés (1965-1985) Incidence
Alaska, Yupik Eskimo	1131	1/282	1/490
La réunion (France)	14987	1/2141	
Rome (Italie)	22400	1/5580	
Emilie (Italie)	73000	1/14600	
Lille/Lyon (France)	173662	1/12000	1/23000
Japon	253484	1/15800	1/43674
Nouvelle Zélande			
Global	97552	1/16258	
Blancs	87000	1/14500	
Ecosse	119960	1/17098	1/20927
Washington(USA)	233244	1/17942	
Illinois (USA)	120000	1/13333	1/26000
Texas (USA)	6000000	1/16000	

4) Clinique :

Plusieurs formes sont observées : une forme avec un déficit en aldostérone responsable du syndrome de perte de sel, une autre forme avec synthèse normale de l'aldostérone c'est la forme virilisante pure, ces deux formes appelées « classiques » ont un début d'expression très précoce, au cours des premières semaines de la vie. [33][34][35][36] l'âge moyen de nos malades atteint d'un déficit en 21-OH est de 43 jours avec des extrêmes de 1jour à 7 mois.

4-1) syndrome de perte de sel : [37] [38]

75% des patients ayant une forme classique se présentent avec ce syndrome. Il est retrouvé chez 4 de nos patient ayant un déficit en 21-OH. La perte sodé représente la manifestation essentielle de la maladie et conditionne le pronostic vital, généralement débute vers la fin de la première semaine, les signes cliniques sont dominés par les troubles digestifs avec vomissement, anorexie, diarrhée, perte de poids et déshydratation. En l'absence de traitement la symptomatologie peut s'aggraver par un état de choc et collapsus cardiovasculaire, lui-même aggravé par la réponse vasculaire inadéquate aux catécholamines ainsi que l'hypoglycémie. Le risque majeur est celui d'un arrêt cardiaque par hyperkaliémie. [39]

Le syndrome de perte de sel est variable en fonction du degré d'atteinte enzymatique, dans certain cas, la déplétion sodée peut se traduire par une stagnation pondérale et des vomissements pouvant persister quelque semaine. Parfois, des cellules de la zone glomérule gardent un potentiel sécrétoire, l'effet compensatoire de l'hypersécrétion de rénine stimule la production de l'aldostérone, par conséquence, la fuite sodée peut rester cliniquement latente. Chez le grand enfant, une polyurie avec énurésie traduit la réapparition de la déplétion sodée,

toute agression par infection, traumatisme ou hyperthermie peut conduire à une décompensation aigue.



Figure 20 : photo d'un nouveau-né qui présente une déshydratation.

[<http://t1.gstatic.com/images>]

4-2) syndrome de virilisation :

Caractéristique chez les deux sexes, il peut ne pas être associé à une perte de sel définissant la forme virilisante pure. [40][41][42][43]

Chez le nouveau né de sexe féminin :

Le fœtus de sexe féminin ayant un déficit en 21-hydroxylase s'expose aux effets des androgènes surrénaliens depuis la 7^{ème} semaine de gestation ce qui explique une virilisation qui se traduit chez le nouveau né par un pseudo hermaphrodisme féminin. L'anomalie de différenciation sexuelle dans l'hyperplasie congénitale des surrénales est de gravité variable classée en cinq stades de Prader :

Stade I : simple hypertrophie du clitoris avec fente vulvaire normale.

Stade II : hypertrophie du clitoris associée à une fusion postérieure des grandes Lèvres, les orifices urétral et vaginal sont intacts.

Stade III : hypertrophie importante du clitoris avec fusion presque complète des grandes lèvres entourant un orifice unique qui débouche sur un Sinus urogénital.

Stade IV : verge plus ou moins développée recouverte d'un tablier prépuce incomplet avec fusion complète des bourrelets génitaux. L'orifice Urogénital est unique de petite taille à la base de la verge, réalisant L'aspect d'hypospadias périnéal avec sinus urogénital bas.

Stade V : masculinisation complète des organes génitaux externes, la verge est Bien développée avec prépuce circonférentiel complet. L'orifice Urogénital est à l'extrémité du gland, le scrotum est plat et vide, Le sinus Urogénital est haut, c'est l'aspect d'une cryptorchidie Bilatérale qui est réalisée.

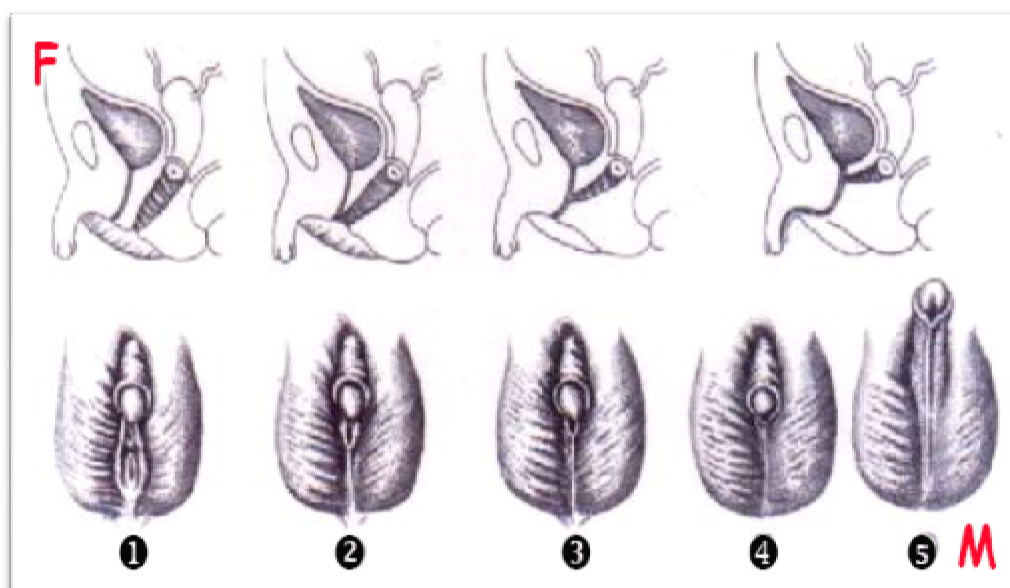


Figure21 : les différents stades de Prader

Chez le nouveau né de sexe masculin :

Il n'y a pas d'anomalies génitales évidentes en cas de déficit en 21 hydroxylase, une macrogénitosomie avec pigmentation exagérée des organes génitaux externes sont observées. Ultérieurement l'hyperandrogénie se manifeste chez le petit garçon par un développement excessif de la verge et de la pilosité pubienne, cependant les testicules gardent un aspect infantile. [36]

Chez les deux sexes, une avance staturale avec accélération de la maturation osseuse entrainera une insuffisance staturale définitive par soudure du cartilage de croissance. [20]

Nos 6 patients ont présenté une virilisation des organes génitaux externes a des stades de Prader variables de III à V.

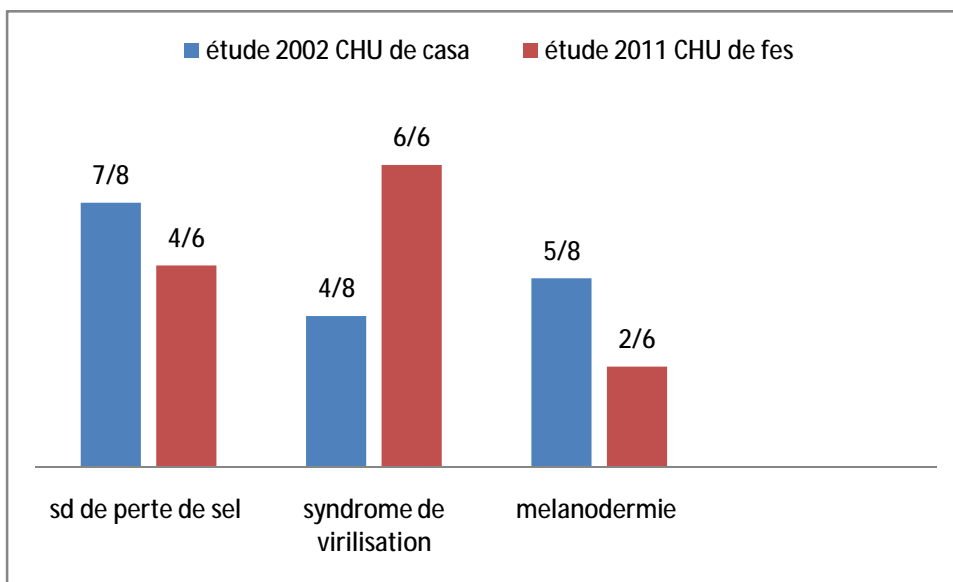


Figure22 : comparaison des donnés cliniques entre les deux séries (CHU Ibn Rochd 2002- CHU Hassan II 2011)



Figure 23 : photo montrant une anomalie de différenciation sexuelle (observation N°8), image du service de néonatalogie CHU HASSAN II

5) Explorations biologiques :

5-1) Ionogramme sanguin et urinaire :

Il Objective dans le cas d'un déficit en 21-hydroxylase : une hyponatrémie avec hypernatriurèse. Cliniquement le syndrome de perte de sel apparait du moment où la natrémie est inférieure à 125meq/l. [37] Une hyperkaliémie en général associée, elle peut être masquée par les vomissements. Les autres stigmates biologiques peuvent comporter l'hypoglycémie et les désordres hydro électrolytiques secondaire à la déshydratation comme l'hyperazotémie et l'acidose métabolique. [36] [37] [47]

Tableau10 : comparaison des données de l'ionogramme sanguin des deux études (casa 2002- Fès 2011)

Etude	Rapport : nombre de cas/ nombre de patients avec un déficit en 21-OH		
	Hyponatrémie	Hyperkaliémie	Hypoglycémie
CHU de casa 2002	8/8	8/8	6/8
CHU de Fès 2011	4/6	3/6	2/6

5-2) Dosages hormonaux :

La symptomatologie clinique, l'histoire familiale et les dosages hormonaux permettent facilement de porter un diagnostic. D'autres bilans permettent d'apprécier l'importance de la perte sodé le degré du déficit enzymatique et de donner plus de d'information pour un traitement équilibrer.

5-2-1) Dosage de la 17-hydroxyprogestérone

A lui seul il permet de retenir le diagnostic d'un déficit en 21 hydroxylase .le dosage ne doit pas être fait sur le sang du cordon. Le prélèvement se fait à 8h du matin en raison du cycle nycthémeral parallèle à celui de l'ACTH. [34] [48] [49]

Les taux plasmatiques de la 17 hydroxyprogetérone sont normalement élevés à la naissance 23ng/ml, ils se normalisent pour atteindre des valeurs au dessous de 1,5ng/ml, en cas de déficit en 21-hydroxylase les taux plasmatiques sont élevés et dépassent 50ng/ml. [50]

Dans les formes classiques, le test de stimulation à l'ACTH est rarement indispensable au diagnostic, ce test est surtout indiqué dans les formes non classiques.

Dans notre étude la 17 hydroxyprogestérone est élevée chez 5 patients avec une valeur moyenne de 84,1ng/ml, alors que la valeur moyenne du dosage de la 17 hydroxyprogestérone dans l'étude menée au CHU Ibn Roch à casa été plus élevée 484,12ng/ml.

5-2-2) Prégnanetriol

Il s'agit du métabolite urinaire de la 17 hydroxyprogestérone. Il s'agit d'un dosage fiable puisque il est absent ou parfois on trouve des traces chez le nourrisson normal, dans l'hyperplasie congénitale des surrénales ce métabolite est supérieur à 1mg/24h, actuellement ce dosage est moins utilisé en raison des faux négatifs. [54][55]

5-2-3) 17 cétostéroïde urinaire

Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales son taux est supérieur à 1mg/24h. C'est les métabolites urinaires des androgènes surrénaliens sécrétés en excès, dans les trois premières semaines de la vie leur excrétion peut rester élever d'où la nécessité de répéter les dosages. [36] [41] [56]

5-2-4) Les androgènes

- La testostérone [3] [16] [36]

Son augmentation chez la fille est d'une grande valeur diagnostique. Chez le garçon, l'augmentation de la testostérone durant les premiers mois de la vie est normale, le dosage n'a pas d'intérêt qu'après le 6ème mois.

- $\Delta 4$ androstenédione

Ses taux sont constamment élevés chez les sujets atteints ils sont Corréls aux variations de la 17-hydroxyprogesterone, c'est l'androgène caractéristique de l'atteinte cortico surrénalienne. [16]

5-2-5) ARP- Aldostérone :

Le dosage doit être effectué le matin à jeun, après 10h de décubitus avec régime normo sodé. [57]

Dans les formes classiques, l'aldostérone est habituellement basse, mais sa valeur diagnostique reste discutable du fait d'une large variation interindividuelle L'ARP constitue un bon indicateur de la déperdition sodé, elle est très élevée au cours des pertes de sel sévère et modérément élevée dans la perte de sel occulte.

5-2-6) Cortisol plasmatique

Diminue dans les formes sévères, peut être normal dans les formes moins sévères. L'élévation après stimulation corticotrope est insuffisante [16]

5-2-7) ACTH

Toujours élevée et reflète l'insuffisance de production du cortisol. [58]

5-3) Caryotype

Il permet de confirmer le pseudo hermaphrodisme féminin il est indiqué devant toute anomalie de différenciation sexuelle. [59]

Chez nos patients atteints d'un déficit en 21-OH le caryotype est réalisé chez 4 patients et il a montré une erreur de sexe chez un 2 patients (observation : 1, 3)

Tableau 11 : données hormonales pour le diagnostic et le suivi de l'hyperplasie congénitale des surrénales [16]

Marqueur hormonal	Valeur normale /âge	Surveillance du traitement	Commentaire
Prégnanetriol urinaire (mg/j)	0-10 ans < 0,5 Puberté < 1	Hydrocortisone	Marqueur usuel mais 17-OHP est préféré.
17-OHP (ng/ml de sérum)	1ère semaine < 1,5 1er mois < 0,9 1-8 ans < 0,6 Puberté 0,9-1,3	Hydrocortisone	<ul style="list-style-type: none">• Concentration < 0,5 -> risque de surdosage• Concentration > 10 -> risque de sous dosage
$\Delta 4$ androstenedione ng/dl de sérum	5 mois à 9 ans < 30	Hydrocortisone	Excellent marqueur, corrélation avec 17-OHP
Testostérone (ng/ml de sérum)	Avant puberté < 0,3 Après puberté chez les filles < 0,8	Hydrocortisone	Bon marqueur avant puberté dans les deux sexes et chez les filles après puberté
Activité rénine plasmatique (ng/h/dl)	1ère sem < 4000 1ère année < 1000 2-4 ans < 800 5-15 ans < 300	Fludrocortisone	Excellent index.

		Cordon	Jour 1	> 1 j < 1 mois	1-6 mois	6-12 mois	1-7 ans	7-10 ans	10-12 ans	Adultes
Cortisol	ng/mL	69 ± 30	104 ± 91	26 ± 16	112 ± 77	112 ± 77	142 ± 55	142 ± 55	104 ± 48	104 ± 48
	nmol/L	193 ± 28	290 ± 255	73 ± 39	314 ± 216	314 ± 216	397 ± 154	397 ± 154	291 ± 134	291 ± 134
Cortisol libre urinaire	µg/24 h	-	-	-	-	-	8,5 ± 0,7	16 ± 7	26 ± 10	44 ± 18
	nmol/24 h	-	-	-	-	-	24 ± 2	46 ± 18	73 ± 29	123 ± 50
17OII-progesterone	ng/mL	32 ± 18	2 ± 1	2,2 ± 1,5	1,5 ± 0,6	0,45 ± 0,32	0,29 ± 0,13	0,35 ± 0,16	0,57 ± 0,51	0,81 ± 0,21
	nmol/L	96 ± 54	6 ± 3	6,6 ± 4,5	4,4 ± 1,8	1,35 ± 0,96	0,9 ± 0,4	1,05 ± 0,48	1,7 ± 0,6	2,4 ± 0,6
Aldostérone	pg/mL	2 100	1 220	580	191	64	20	20	19	19
	écart maximal	(900-3 500)	(100-3 500)	(56-3 550)	(22-1 620)	(18-223)	(5-71)	(5-71)	(6-59)	(6-59)
	pmol/L	5 900	3 416	1 624	535	179	204	204	53	53
	écart maximal	(2 500-9 800)	(280-9 800)	(157-9 380)	(40-4 500)	(50-624)	(14-200)	(14-200)	(17-165)	(17-165)
DHEA	ng/mL	6,5 ± 1,9	9,2 ± 3,1	2,9 ± 0,9	1,5 ± 0,6	0,8 ± 0,5	0,25 ± 0,09	0,95 ± 0,35	1,9 ± 0,6	5,6 ± 1,1
	nmol/L	23 ± 7	32 ± 11	10 ± 3	5,2 ± 2,2	2,8 ± 1,7	0,9 ± 0,3	3,3 ± 1,2	6,7 ± 2,1	20 ± 4
DHEAS	µg/mL	1,3 ± 0,5	1,4 ± 1,2	0,3 ± 0,12	0,06 ± 0,05	0,03 ± 0,03	0,023 ± 0,016	0,12 ± 0,05	0,4 ± 0,15	1,8 ± 0,7
	µmol/L	3,5 ± 1,3	5 ± 4	0,8 ± 0,3	0,16 ± 0,13	0,08 ± 0,08	0,06 ± 0,04	0,32 ± 0,13	1,1 ± 0,4	3,1 ± 1,9
Δ ₄ A	ng/mL	0,9 ± 0,3		0,4-2,6	0,31 ± 0,01	0,13 ± 0,07	0,11 ± 0,06	0,16 ± 0,09	0,32 ± 0,14	0,95 ± 0,31
	nmol/L	3,2 ± 1,2		1,4-1,9	1,1 ± 0,04	0,46 ± 0,25	0,39 ± 0,02	0,56 ± 0,32	1,1 ± 0,5	3,3 ± 1,1
Testostérone* garçons	ng/mL	0,4 ± 0,09	0,7 ± 0,6	0,34 ± 0,04	2,4 ± 0,48	0,07 ± 0,06	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	5,9 ± 1,4
	nmol/L	1,4 ± 0,3	2,5 ± 2	1,15 ± 0,15	8,5 ± 1,7	0,25 ± 0,21	0,28 ± 0,11	0,28 ± 0,11	0,42 ± 0,18	21 ± 5
Testostérone* filles	ng/mL	0,3 ± 0,07	0,12 ± 0,06	0,13 ± 0,09	0,08 ± 0,05	0,07 ± 0,04	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	0,24 ± 0,05
	nmol/L	1 ± 0,26	0,42 ± 0,21	0,45 ± 0,3	0,28 ± 0,18	0,25 ± 0,14	0,28 ± 0,11	0,28 ± 0,11	0,42 ± 0,18	0,84 ± 0,18
ACTH	pg/mL	140	114	64 ± 34	54 ± 45	54 ± 45	29 ± 9	29 ± 9	23 ± 8	23 ± 8
	pmol/L	31	25	14 ± 17	12 ± 10	12 ± 10	6 ± 2	6 ± 2	8 ± 4	8 ± 4
LPH	pg/mL	-	-	300 ± 140	232 ± 147	232 ± 147	114 ± 39	114 ± 39	77 ± 24	77 ± 24
Rénine	pg/mL	-	-	97 (51-440)	91 (18-438)	91 (18-438)	26 (15-25)	15 (7-25)	15 (7-25)	14 (4-29)

Tableau 12 : valeurs normales des différents dosages des hormones surrénaliennes en fonction de l'âge et du sexe. [Pathologie des corticosurrénales chez l'enfant ,encyclopédie médicale et chirurgicale]

6) Explorations morphologiques :

6-1) l'échographie

Sur un examen échographique à la naissance, les surrénales sont bien visibles en raison du rapport volumique entre les surrénales et le rein qui est de 1 sur 3, alors qu'il est de 1 sur 30 chez l'enfant et l'adulte. [60]

Les surrénales normales ont un aspect en Y ou en V à l'échographie, leurs surface est régulière ou discrètement lobulée avec un centre hyperéchogène et une périphérie hypoéchogène. [61]

Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, la tailles des surrénales est augmentée avec une forme lobulée ou cérébriforme.

L'analyse échographique de l'aspect des surrénales chez 25 patients dans une étude de ALAWAN a montré des anomalies intéressants les différent paramètres « taille, l'aspect échogène, surface », quand ces différents paramètres sont atteints, l'échographie devient d'une grande spécificité et sensibilité, mais son intérêt reste limite dans le diagnostic, elle trouve essentiellement place dans l'étude des organes génitaux internes dans l'anomalie de différenciation sexuelle. [62]

Chez les 6 patients qui présentent un déficit en 21-OH l'échographie a montré la présence des organes génitaux internes chez 4 patients (observation : 2, 3, 4, 6) et l'augmentation du volume des deux surrénales a été objectivé dans deux cas (observation : 2, 6)

6-2) Les opacifications génitales [36] [41]

Systematiquement en cas d'anomalie de différenciation sexuelle et précisent le lieu de l'abouchement du vagin dans la portion verticale de l'urètre, la longueur urétrale sus et sous vaginale et la position du vagin par rapport au plan périnéal. Elles gardent intérêt en pré opératoire et permettent de guider l'acte chirurgical.

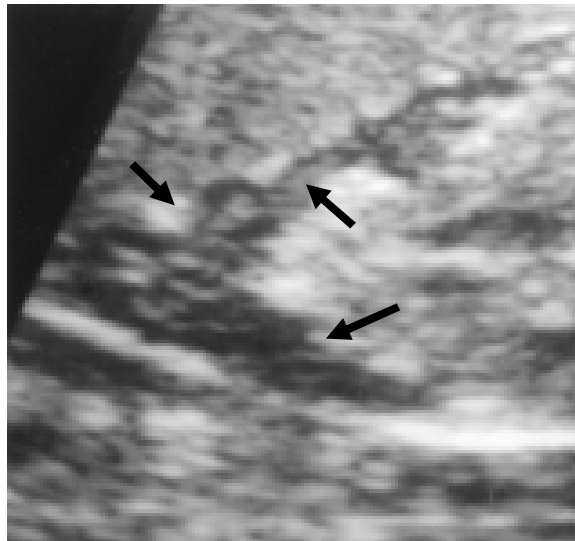


Figure24 : image échographique montrant une augmentation du volume de la surrénale droite chez une fille âgée de 44 jours atteinte de l'hyperplasie congénitale des surrénales.[62]

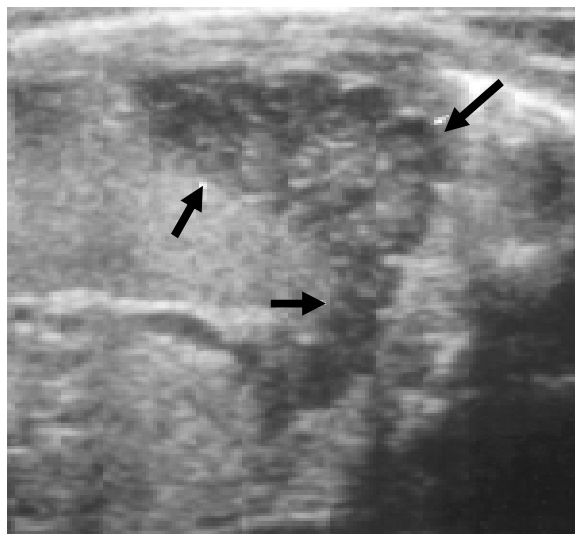


Figure25: image échographique montrant une augmentation du volume de la surrénale gauche avec une surface irrégulière chez un garçon de 26 jours atteint de l'hyperplasie congénitale des surrénales [62]

7) Traitement

7-1) Traitement d'une crise aiguë avec perte de sel

L'HCS constitue une urgence endocrinologique en pédiatrie, son traitement vise à corriger les désordres électrolytiques et métaboliques, et à décompenser le déficit hormonal. Il est donc à débiter immédiatement après les prélèvements nécessaires au diagnostic et la pose de deux voies d'abord si possible (figure :)

4 patients atteints d'un déficit en 21-OH dans notre étude ont bénéficié d'une réhydratation, d'une correction des troubles hydro électrolytiques, l'hormonothérapie par HSHC (5mg/kg/6h en IV) est utilisée chez 5 cas.

7-2) Traitement de fond

C'est un traitement substitutif qui doit être maintenu à vie, il a pour but de :
Corriger le déficit en minéralocorticoïde afin d'éviter une déplétion sodée. [63]

Assurer une croissance, une puberté, un développement des fonctions gonadiques et une reproduction normale par freinage de l'hyper androgénie.

7-2-1) Glucocorticoïde :

Il est préférable d'utiliser l'hydrocortisone, hormone naturelle avec une demi-vie courte, au moins jusqu'à la puberté, la dose est de 10 à 20mg/m²/j répartie en 3 prises. [64] [65] [66], l'hydrocortisone est préconisée chez nos 6 patients.

L'idéal est d'utiliser une dose minimale efficace, qui permettra à la fois de minimiser l'effet des androgènes surrénaliens et le maintien d'une croissance normale ou d'utiliser la prèsdnisone (5 à 7,5 mg/j en 2 prise) ou la dexaméthasone (0,25 à 0.5mg/j en 1 ou 2 prise).

Parfois l'utilisation d'un anti androgène semble nécessaire dans certains cas difficile à équilibrer (acétate de cyprotérone 'androcure').

Le protocole de traitement de l'insuffisance surrénale aigue comprend :

- glucocorticoïde : hémisuccinate d'hydrocortisone injectable : 50 à 60 mg/m²/j en 3 injections intramusculaire (i.m.) toutes les 8 heures ou 2 à 4 mg/kg/6 h en intraveineux direct (i.v.d.) ;
- minéralocorticoïde : DOC = Syncortil® : 1 injection i.m./24 h :
 - nouveau-né : 2 mg ;
 - enfant : 3-5 mg ;
 - adulte : 10 mg.
- réhydratation parentérale : glucosé (G) 5 % ou G 10 % en cas d'hypoglycémies persistantes :
 - nouveau-né : 150 à 180 ml/kg/j ;
 - enfant : 2,5 à 3 l/m².

+NaCl 10-15 meq/kg/j (maximum 408 meq/j =24g)

Pas de Kcl

En cas d'hyperkaliémie >7mmol/l et anomalies électrocardiographiques (ECG)

- Kayexalate® 1 g/kg per os ;
salbutamol dose de charge de 5 µg/kg sur 20 minutes (1 ampoule = 5 ml = 500 µg) ;
- bicarbonates de sodium isotonique 1 % : 1 à 3 mEq/kg en cas de pH acide.

Remplissage au Plasmion® ou au sérum physiologique en cas de collapsus (10 à 20 ml/kg)

Figure 26 : prise en charge thérapeutique d'une crise surénalienne aigue [10]

7-2-2) Minéralocorticoïdes

Les patients qui se présentent avec un syndrome de perte de sel sont traités par la fludrocortisone (9 α fluorohydrocortisone) à la dose de 0,1 à 0,2 mg/j. vue que la fludrocortisone n'est pas commercialisée au Maroc, elle a été utilisée chez un seul de nos patients (observation : 5)

La dose du nourrisson est élevée 25 à 50 μ g/m²/j, elle diminue progressivement avec l'âge en rapport avec la diminution des besoins en minéralocorticoïde(apport sodé augmente, mécanismes de compensation rénale adaptés).[3] [41][69]

7-2-3) La supplémentation en chlorure de sodium

1 à 2g/j est nécessaire pour le nourrisson, en raison du contenu du lait maternel insuffisant en sodium, Elle est préconisée chez tous nos patients atteints du déficit en 21 hydroxylase.

7-3) Le traitement en cas de stress [70] [71]

Pour le déficit en 21-hydroxylase et celui du déficit en 11 β hydroxylase ,Les doses d'hydrocortisone en cas de stress (fièvre \geq 38,5 °C, vomissements, diarrhée, accidents) sont de deux à trois fois la dose habituelle, à donner au mieux en trois prises, pendant toute la durée du stress. Il ne semble pas nécessaire de doubler les doses d'HC en cas d'effort intellectuel ni lors de la pratique sportive.

7-4) Traitement en cas de décompensation [1]

En cas de prise orale impossible, l'hydrocortisone doit être administrée par voie intramusculaire (20 mg/m²/injection à renouveler toutes les 8 h) ou intraveineuse (2 à 4 mg/kg/6 h) selon l'état clinique.

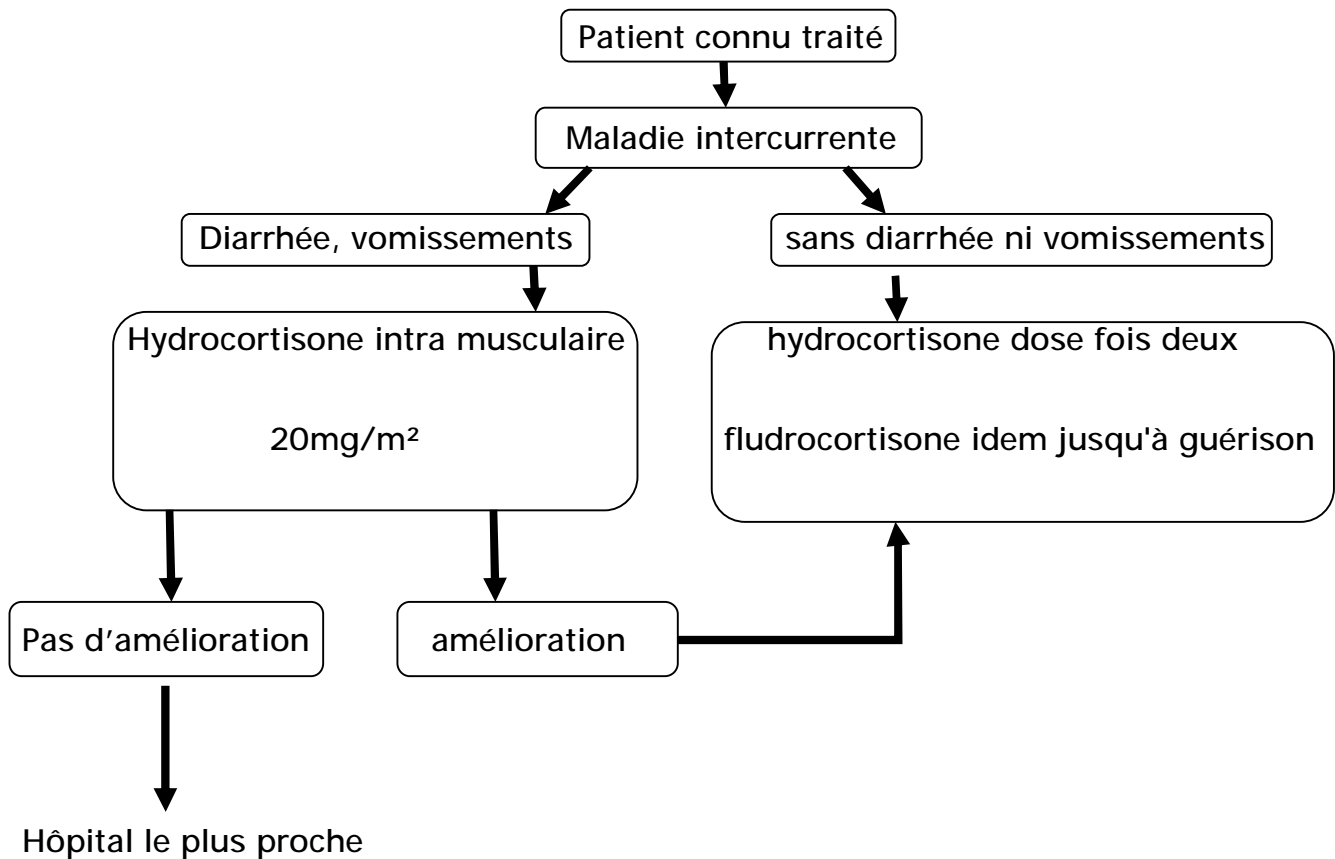


Figure 27 : Conduite à tenir en cas de maladie intercurrente chez un enfant atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales.[1]

7-5) Le traitement chirurgical [72] [73]

La correction chirurgicale des anomalies génitales doit être précoce avant l'âge de 1 an, préférable entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois de la vie, afin d'obtenir des résultats satisfaisants et d'éviter tout traumatisme psychologique.

La correction chirurgicale comporte une clitoridoplastie avec reconstruction vaginale, d'autres interventions sont réalisées ultérieurement comme la plastie d'agrandissement vaginale. La cure chirurgicale est indiquée chez tous nos patients atteints d'un déficit en 21 hydroxylase et un seul cas (observation : 5) a eu le rendez-vous pour une chirurgie réparatrice.

8) Surveillance

La surveillance est clinique et biologique, elle se fait tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans puis tous les 6 mois. [60] [74]

8-1) Surveillance clinique

Consiste à évaluer certains paramètres, la tension artérielle, le poids et la taille avec établissement de la courbe de croissance, l'âge osseux et le stade pubertaire.

8-2) Surveillance biologique

Il est conseillé une hospitalisation de 24 heures afin d'obtenir des dosages de qualité. [74]

Le dosage de la 17 hydroxyprogestérone plasmatique doit être maintenu dans une valeur légèrement supérieure à la normale, le risque de surdosage est présent si la 17OH-progestérone < 0,5ng/ml et celui de sous dosage si la 17OH-progestérone > 10ng/ml. [75]

Dosage de la testostérone doit être compris entre 10 à 15ng/ml, bon marqueur chez la fille à tout âge et chez le garçon après l'âge de 6 mois et avant la puberté [76].

Dosage de la Δ 4androstenedione qui évalue le traitement freinateur chez les deux sexes. [62]

ARP sert à adapter la dose des minéralocorticoïdes, un taux élevé signifie un sous dosage, un taux bas signifie un surdosage.

8-3) Surveillance radiologique

Des radiographies standard sont réalisées pour apprécier l'âge osseux. L'échographie des testicules chez le garçon atteint au delà de 10 ans pour dépistage d'éventuelles tumeurs.

La surveillance des 6 patients atteints d'un déficit en 21-OH est essentiellement clinique, trois patients sont perdus de vue, un patient est décédé suite à une décompensation aiguë et deux patients sont suivis de façon irrégulière.

9) Evolution

9-1) Traitement non contrôlé

La fille atteinte d'une hyperplasie congénitale des surrénales présentera une irrégularité menstruelle, un hirsutisme, un dysfonctionnement ovarien type dystrophie poly kystique et un taux de fertilité bas. [77] [78][79]

Chez les garçons le taux de fertilité est normal [36], cependant ils peuvent présenter une puberté précoce vraie [80] [81] et parfois des tumeurs testiculaires bilatérales.

Des épisodes de décompensation aiguë nécessitant des hospitalisations répétées, Elles sont dues à un arrêt de traitement, à une insuffisance thérapeutique par non adaptation des doses à la croissance staturale ou à l'occasion d'infections intercurrentes, ces accidents de décompensation aigus peuvent engager le pronostic vital c'est l'exemple du patient décédé (observation : 2), parfois ils sont à l'origine de séquelles neurologiques graves. [84],

Une carte d'insuffisance surrénalienne (annexe 2) doit être portée par chaque enfant atteint de cette maladie afin d'identifier la maladie en cause, la nature du traitement et la conduite à tenir en situation d'urgence. [84] [85]

Lors d'un sous dosage en glucocorticoïdes, le freinage insuffisant de l'hyper androgénie est responsable d'une accélération de la maturation osseuse et une soudure prématuré des épiphyses et donc d'une petite taille. Contrairement au surdosage qui entraîne un retard de croissance avec des manifestations liées à l'hypercorticisme iatrogène en particulier les infections et l'obésité. [86] [87]

9-2) Traitement contrôlé

La puberté est normale mais la croissance staturale des patients reste insatisfaisante, la taille finale est souvent au dessous de la normale pour l'âge et le sexe, la taille finale moyenne chez la fille est de 156,7+/- 6.9cm et 164+/-7,6cm chez les garçons. [88]

10) Diagnostic et traitement prénatal

En 1965, Jeffcoate et AL ont réussi le premier diagnostic prénatal du déficit en 21-hydroxylase pour la forme classique par la mesure de la 17-cétostéroïde et prégnanetriol dans le liquide amniotique obtenu par amniocentèse vers la 16ème-17ème semaine de gestation. [89] [90]

Le diagnostic peut se faire par typage HLA du fœtus (16ème-17ème semaine de gestation) et permet de connaître les sujets atteints quelque soit leur forme.

Actuellement, le diagnostic hormonal est remplacé par l'étude de l'ADN fœtal obtenue à partir des prélèvements des villosités chorales. L'analyse de l'ADN permet de faire un diagnostic précoce (7-10ème Semaine d'aménorrhée), d'identifier les mutations responsables du déficit, et de prédire le phénotype. [91] [92] [93] [94]

En cas d'indication d'un traitement prénatal, la détermination du sexe fœtal fait partie du diagnostic, soit par caryotype des cellules fœtales ou recherche du gène SRY.

Dans le but de prévenir la virilisation des fœtus féminins atteint du déficit en 21-hydroxylase in utero, un traitement par un glucocorticoïde administré à la mère est envisagé, ce glucocorticoïde est la dexaméthasone à la dose de 20µg/kg/jour [95] [96] car elle traverse la barrière placentaire et échappe à l'inactivation par 11hydroxystéroïde déshydrogénase ainsi qu'à son pouvoir freinateur sur la surrénale fœtale. [97]

Le traitement prénatal est bien toléré par le fœtus, cependant des effets secondaires peuvent apparaître chez la mère (HTA, pré éclampsie, diabète gestationnel, obésité).

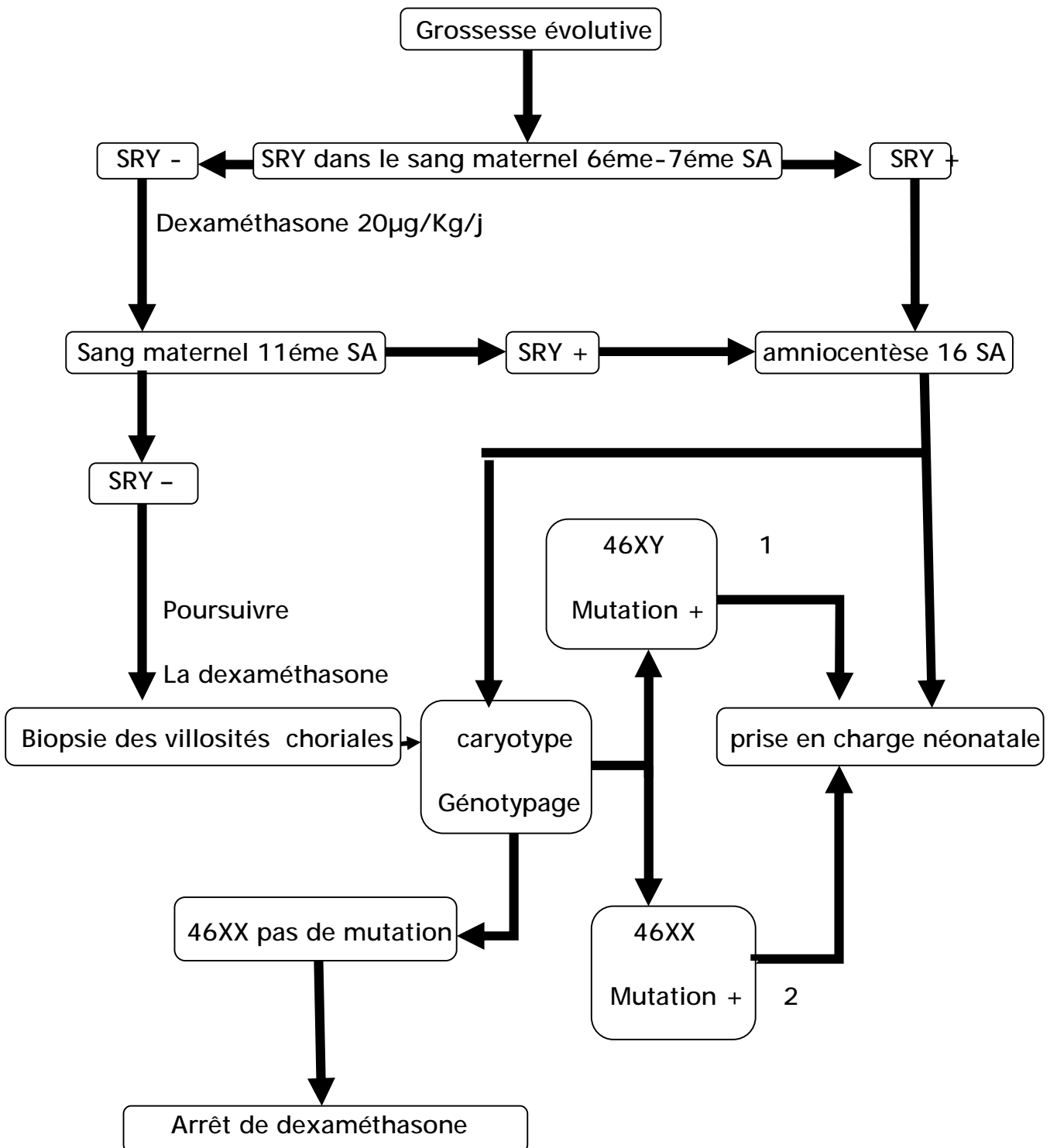


Figure 28: Arbre décisionnel. Stratégie de diagnostic et de prise en charge en anténatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase

1 : arrêt de la dexaméthasone ,2 poursuivre la dexaméthasone [98]

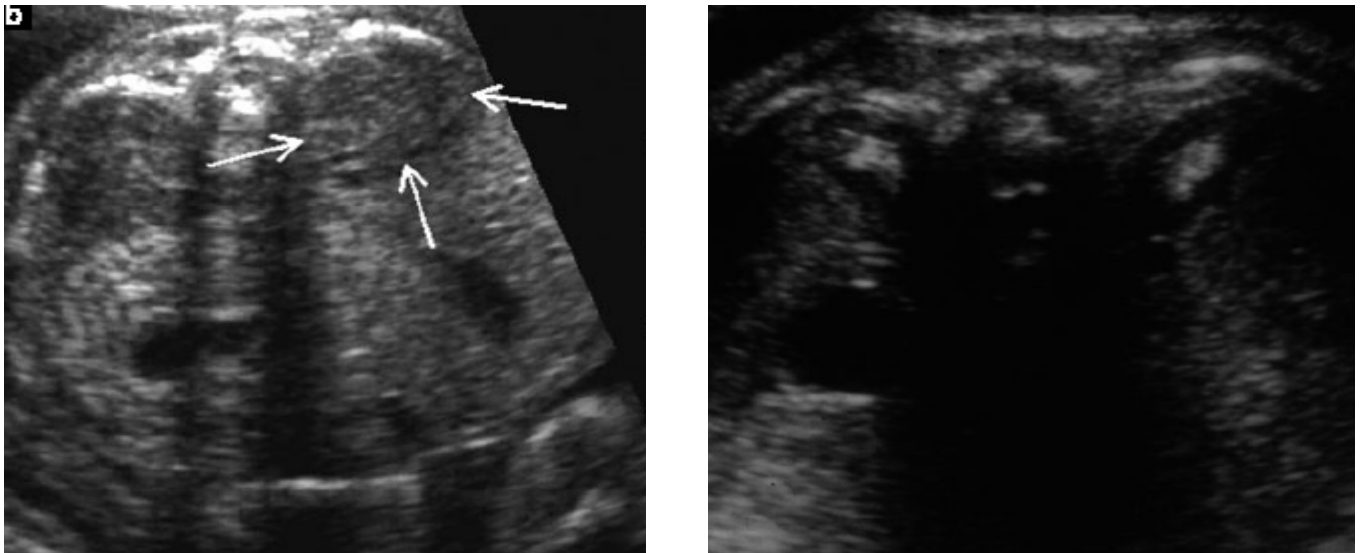


Figure29 : Comparaison échographique du volume des surrénales entre fœtus de 23 SA atteint d'une HCS (A) et un fœtus de 23 SA normal (B)

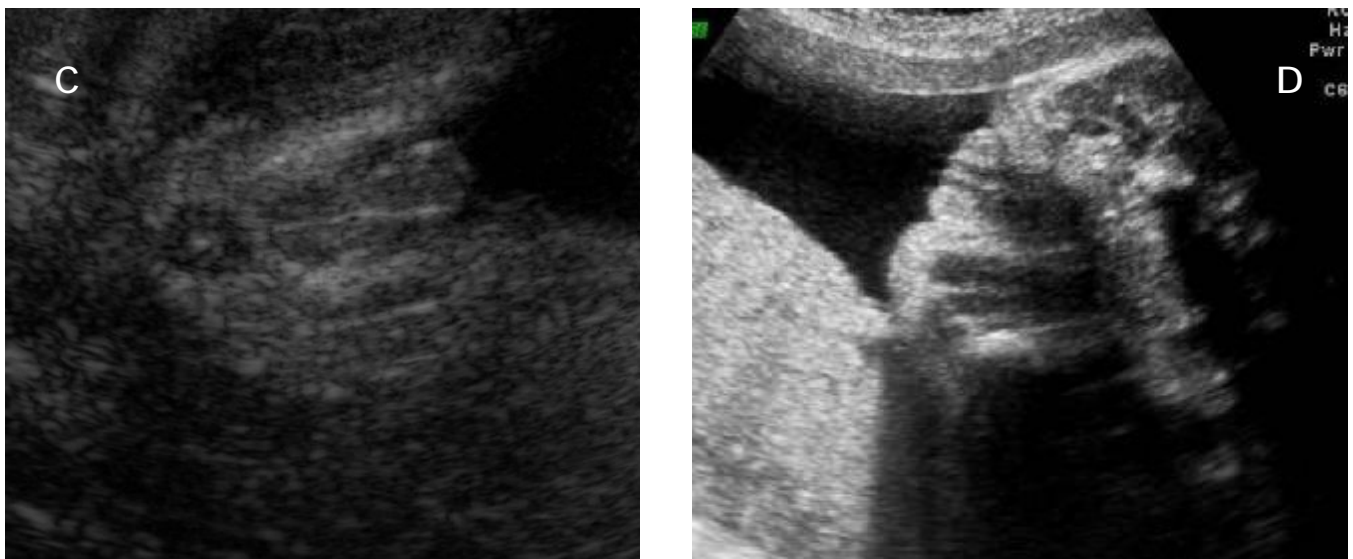


Figure30 : comparaison échographique des OGE de deux fœtus de 23 SA. (C) : présente une ADS et (D) : normal

11) conseil génétique [2] [99] [100]

L'hyperplasie congénitale des surrénales à un mode de transmission autosomique récessive. Chacun des parents porte un gène de la 21-hydroxylase sain. Le risque d'avoir un enfant malade est de 1 sur 4.

Le conseil génétique doit être fait chez toute famille où la mutation a été identifiée chez un enfant, ce conseil comporte l'apport d'information aux parents concernant la maladie, son évolution, sa transmission et les possibilités thérapeutiques existantes. Le conseil devient plus difficile quand le cas index est l'un des parents ou absent.

12) Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénital des surrénales

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase répond a priori aux critères de la mise en place d'un dépistage néonatal : [101] [102] affection fréquente (1/10000 environ) et grave notamment dans sa forme avec perte de sel.

Elle dispose d'un traitement efficace et bien codifié.

Elle comporte un marqueur biologique sensible : 17-hydroxyprogesterone.

On peut admettre qu'on doit la dépister, ce dépistage a été réalisé pour la première fois en 1977 par Pang et Coll en dosant la 17-hydroxyprogesterone dans l'éluât de sang séché, recueilli sur papier buvard prélevé entre le 3ème et 5ème jour de vie[102] , cette technique est fiable et simple, les taux des faux positifs et des faux négatifs sont acceptables, ces derniers pouvant être diminués par le choix d'une deuxième barre, plus élevée pour les prématurés.

Qu'elles sont les contraintes de ce dépistage ? [103]

La première est celle du coût et du mode de financement, la seconde est celle du calendrier serré; c'est au cours de la 2ème semaine de vie qu'ont habituellement

lieu les manifestations les plus graves, il s'y ajoute les contraintes d'interprétation des résultats nécessitant un travail d'équipe entre les laboratoires qui effectuent les dosages de la 17 hydroxyprogestérone.

En général, la majorité des auteurs s'accordent sur l'utilité du dépistage.

13) Nouvelle thérapie

- L'association de 4 molécules : des doses faibles d'hydrocortisone ; la fludrocortisone ; testolactone (inhibiteur de l'aromatase) et le flutamide (bloqueur des récepteurs aux androgènes). [104]
- Utilisation des antagonistes de la corticotropine hypothalamique afin de supprimer l'hypersécrétion de l'ACTH. [105][106]
- La surrénalectomie bilatérale avec administration d'une faible dose de stéroïdes surrénaliens, sur argument que la maladie d'Addison est facile à traiter que l'hyperplasie congénitale des surrénales. [107] [108]
- La thérapie génique. [109]

VI) Déficit en 11 β hydroxylase[1] [112]

L'hyperplasie congénitale des surrénales est due dans 5 à 8 % des cas à un déficit en 11 β -hydroxylase. Son incidence est d'environ 1/200 000 dans la population générale. Un grand nombre de cas ont été rapportés dans les populations juives d'origine marocaine où la fréquence est estimée à 1/5 000 - 1/7000 naissances

1) Physiopathologie

La 11 β -hydroxylase (également appelée CYP11B1 ou P450c11) est responsable de l'hydroxylation de la 11désoxycortisol (composé S) en cortisol sur la voie des glucocorticoïdes et de la désoxycorticostérone (DOC) en corticostérone sur la voie des minéralocorticoïdes. Son déficit entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone, une accumulation des métabolites en amont, soit le composé S et la DOC, et un excès de synthèse des androgènes surrénaliens par la seule voie métabolique possible. La DOC ayant une action minéralocorticoïde, son excès entraîne une hypertension artérielle. La synthèse accrue d'androgènes pendant la vie embryonnaire et fœtale est responsable de la virilisation des fœtus de sexe féminin.

- Le déficit en 11 β hydroxylase.
- Défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone.
- DOC augmente -----à HTA
- 17 OHP modérément élevée.
- Excès de synthèse des androgènes surrénalien----à syndrome de Virilisation

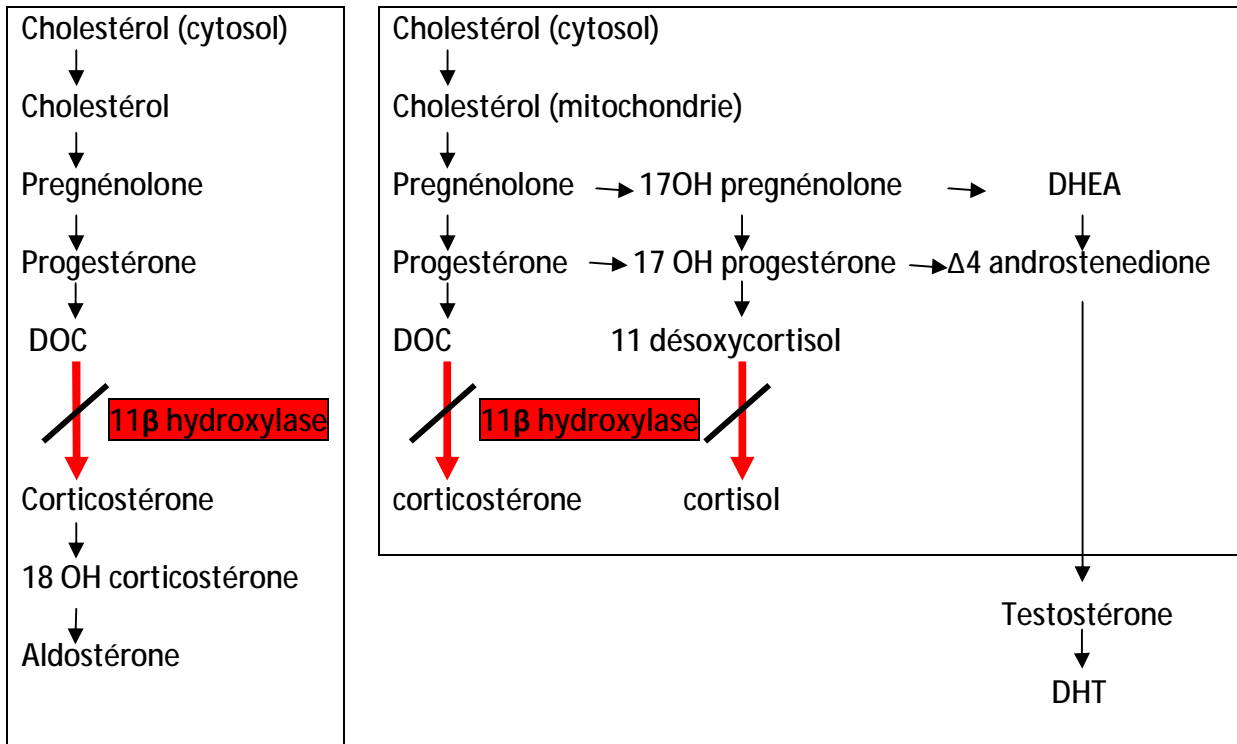


Figure 31: schéma simplifié du déficit en 11 β hydroxylase

2) Génétique du déficit en 11 β- hydroxylase :[22]

Le gène codant pour la 11β-hydroxylase, formé de 9 exons, se situe sur le chromosome 8 (8q21-22). La première mutation décrite et la plus fréquente est la mutation R448H se situant sur l'exon 8.

Cette mutation entraîne une abolition de l'activité de la 11β-hydroxylase. Une trentaine de mutations ont été décrites jusqu'à ce jour. La transmission est autosomique récessive. La corrélation génotype-phénotype n'est pas actuellement établie. En effet, dans la population juive porteuse de la même mutation R448H, les phénotypes sont différents que ce soit pour le degré de virilisation, la sévérité de l'hypertension artérielle ou les taux de DOC et de composé S.

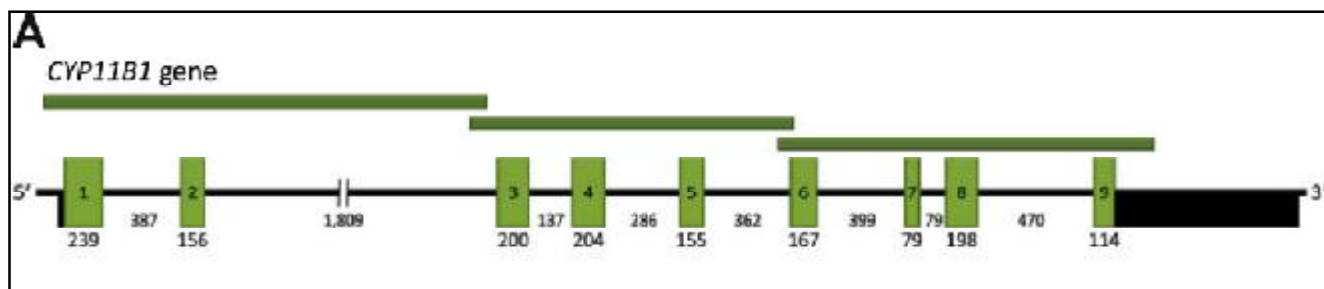


Figure32 : organisation génomique du gène de la 11 β hydroxylase (CYP11B1)[22]

3) Clinique :

3-1) syndrome de virilisation

Le déficit en 11 β -hydroxylase se révèle en période néonatale par une virilisation chez la fille pouvant aller d'un stade de Prader II à V. Elles ont des organes génitaux internes normaux, c'est le cas de notre seule patiente ayant ce déficit (observation : 9)

3-2) hypertension artérielle

Les patients développent dans deux tiers des cas une hypertension artérielle (HTA) dans les premières années de vie. En général, cette HTA est de sévérité modérée mais une hypertrophie ventriculaire gauche (retrouvée chez notre patiente : observation 9) et une rétinopathie ont été observées dans certains cas. L'HTA serait due à l'accumulation de DOC. Cependant, les taux plasmatiques de DOC et la tension artérielle ne sont pas toujours corrélés. Il se peut que d'autres précurseurs minéralocorticoïdes jouent un rôle dans l'installation de l'HTA.

D'autres signes d'excès en minéralocorticoïdes sont notés chez un petit nombre de patients comme l'hypokaliémie, les douleurs musculaires ou les crampes.

Malgré l'absence de déficit en minéralocorticoïdes, certains cas de syndrome de perte de sel ont été décrits. La plupart sont survenus au décours de la mise en route du traitement par hydrocortisone. Ce dernier inhibe la sécrétion accrue de

DOC dans la zone fasciculée de la surrénale par le rétablissement du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'ACTH, qui n'est pas contrebalancée rapidement par une défébrination du système rénine-angiotensine et donc d'une augmentation de la synthèse de minéralocorticoïdes dans la zone glomérulée. Mais certains cas de syndrome de perte de sel ont été décrits avant la mise en route du traitement substitutif sans que l'on ait d'explication claire.

3-3) autres signes d'hyperandrogénie

Ce déficit se manifeste également par une pilosité pubienne précoce, un acné, une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse. L'accélération de la maturation osseuse aboutit à une fusion précoce des cartilages de conjugaison et donc possiblement à une petite taille finale.

Le cas de déficit en 11 β hydroxylase de notre série (observation : 9) s'est présentée dans un tableau d'HTA, l'examen clinique a objectivé une virilisation des OGE, une légère déshydratation et une accélération de la croissance statural.

4) Bilan biologique

Le diagnostic est basé sur l'élévation du composé S et de la DOC de base ou après stimulation par l'ACTH. Le taux des androgènes surrénaliens est élevé (Δ 4 et testostérone). On peut également voir une élévation modérée de la 17OHP qui est en amont du bloc. En raison de l'excès de synthèse des métabolites minéralocorticoïdes, la rénine est basse. Elle peut parfois être associée à une hypokaliémie. Le cas de déficit en 11 β hydroxylase de notre série a présenté un taux de DOC très élevé (3966pg/ml) associé à une hypokaliémie (2,1meq/l).

5) Traitement

5-1) traitement médical

Le traitement est la substitution en Hydrocortisone. Elle a pour but de remplacer la carence en cortisol, de rétablir le rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et donc diminuer la synthèse excessive des androgènes et des métabolites minéralocorticoïdes ACTH-dépendants.

La dose d'Hydrocortisone est de 10 à 20 mg/m²/j à donner en deux ou trois prises et à adapter à la clinique (croissance staturale et pondérale, signes d'hyperandrogénie et tension artérielle) et à la biologie (DOC, composé S, androgènes et rénine).

En cas de stress ou de maladies intercurrentes, les doses d'Hydrocortisone doivent être doublées ou triplées. La conduite à tenir est la même que pour les blocs en 21-hydroxylase.

Un traitement antihypertenseur est indiqué en cas d'hypertension artérielle installée. Les inhibiteurs calciques semblent les plus appropriés et les plus efficaces dans ce cas de figure.

Notre patiente (observation : 9) est traitée par l'hydrocortisone et des inhibiteurs calciques.

5-2) traitement chirurgical

Comme pour le bloc en 21-hydroxylase, la chirurgie a pour but de donner un aspect féminin aux OGE de la fille et de permettre une fonction sexuelle et de reproduction normale.

Notre patiente atteinte du déficit en 11 β OH est candidate à une chirurgie réparatrice.

6) Diagnostic et traitement anténatal

Il est possible de faire un diagnostic anténatal pour les familles à risque (cas index dans la famille et mutation génétique connue) par la recherche de l'anomalie génétique sur la biopsie de trophoblaste ou l'amniocentèse. Ce diagnostic permet d'envisager un traitement anténatal de la mère pour éviter la virilisation des fœtus de sexe féminin. Les recommandations et les modalités du diagnostic et du traitement sont superposables à celles du déficit en 21-hydroxylase.

VII) Déficit en 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase [1] [113]

Le déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β HSD) type II est responsable d'environ 1 % à 10 % des HCS

1) Physiopathologie :

Il existe deux isoenzymes de la 3 β HSD, le type I (3 β HSDI) qui est exprimé dans le placenta et les tissus périphériques et le type II (3 β HSDII) qui est exprimé dans la surrénale, et dans l'ovaire et le testicule après la puberté

La 3 β HSDII est responsable de l'oxydation et de l'isomérisation des Δ 5 stéroïdes (prégnénolone, 17OH prégnénolone et DHEA) en Δ 4 stéroïdes (respectivement, progestérone, 17OHP et Δ 4). Son déficit complet entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol, de l'aldostérone et des androgènes surrénaliens.

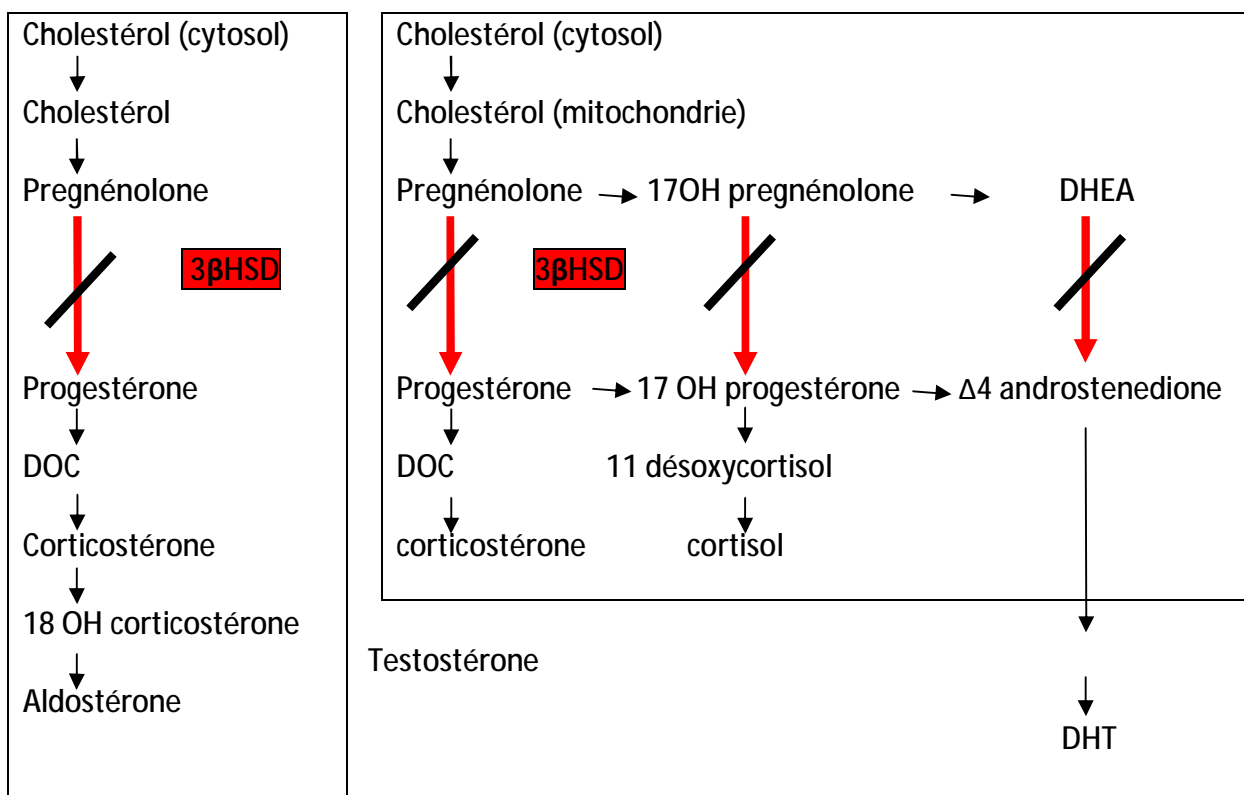


Figure33 : schéma simplifié du déficit en 3 β HSD

2) Génétique du déficit en 3 β HSD :

Il existe deux iso formes de 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase, le type 1 et le type 2 codées respectivement par les gènes HSD3B1 et HSD3B2. Les mutations responsables du déficit en 3 β -hydroxylase sont retrouvées dans le gène HSD3B2 qui se situe sur le chromosome 1(1 p13.1) et constitué de 4 exons, seul l'exon 2 et 4 sont traduits. Une trentaine de mutations ont été décrites. Ces mutations peuvent entraîner soit une abolition de l'activité de la 3 β HSD, responsable alors d'une forme classique avec perte de sel, soit la persistance d'une activité résiduelle de l'enzyme empêchant la survenue de la perte de sel.

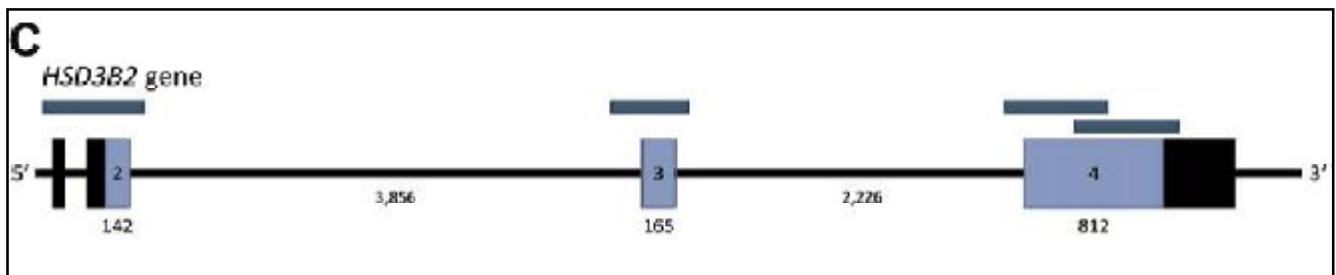


Figure34 : organisation génomique du gène de la 3 β HSD (HSD3B2)[22]

3) Diagnostic Clinique :

Les anomalies des OGE des fœtus de sexe masculin (dus au défaut de synthèse des androgènes durant la période fœtale) se manifestent, à des degrés variables, par un hypospadias périnéal ou périnéoscrotal, un micropénis, un scrotum bifide avec gonades palpables. Le développement des organes génitaux internes de ces garçons est normal. Les filles n'ont pas d'anomalies des OGE, cependant certains cas de virilisation à minima ont été décrits. Cette virilisation est due à la conversion périphérique des précurseurs en androgènes actifs par la 3 β HSDI.

Le syndrome de perte de sel fait partie du tableau clinique dans environ la moitié des cas, se manifestant dans les premières semaines de vie. Dans les formes

sans perte de sel, le diagnostic chez la fille peut être fait tardivement dans l'enfance ou même à la puberté. Il doit être suspecté devant une histoire familiale associant des antécédents de décès d'enfant en période néonatale ou de garçons ayant un hypospadias.

Dans notre série 2 patients présentent un déficit en 3β HSD (observations : 7, 8) ils ont tous des anomalies de différenciation sexuelle classées stade IV de Prader, le syndrome de perte de sel est présent chez un seul cas.

4) Diagnostic biologique :

Le diagnostic est fait devant des taux élevés (supérieur à + 2 DS des normes du laboratoire) de 17OH prégnénone et de DHEA, de base et après stimulation par l'ACTH éventuellement. L'augmentation des rapports 17OH prégnénone/17OHP et 17OH prégnénone/cortisol est très informative. Il est parfois retrouvé une augmentation modérée de la 17OHP probablement due à la conversion périphérique des précurseurs surrénaliens mais également aux techniques de dosage. Dans les formes avec perte de sel, la rénine est augmentée.

Les dosages de la S-DHEA réalisés chez nos deux patients atteints d'un déficit en 3β HSD sont élevés.

5) Traitement :

Le traitement associe l'Hydrocortisone et la Fludrocortisone en cas de syndrome de perte de sel. Le traitement chirurgical de l'hypospadias chez le garçon est fait en général dans la première année de vie. Il peut parfois nécessiter plusieurs interventions selon la sévérité de l'hypospadias et des complications postopératoires à type de fistule ou de sténose urétrale.

Nos patients sont traités par l'hydrocortisone avec une supplémentation en NaCl, la chirurgie trouve son indication dans les 2 cas.

VII) Le déficit en 17 α hydroxylase [1][114]

Le déficit en 17 α -hydroxylase (ou P450c17) est une des causes rares d'HCS puisqu'elle est estimée être responsable de 1 % des cas. la première description a été faite en 1966 par Biglier.

1) Physiopathologie :

La P450c17 est exprimée dans la surrénale et la gonade. Elle a une activité 17 α -hydroxylase et 17,20 lyase. Elle est responsable de la conversion de la prégnénolone en 17OH prégnénolone et de la progestérone en 17OHP (activité 17 α -hydroxylase) et de la 17OH prégnénolone en DHEA et de la 17OHP en Δ 4 (activité 17,20 lyase). L'activité 17,20 lyase de la P450c17 est plus exprimée dans la gonade que dans la surrénale.

En cas de déficit en P450c17, la synthèse de cortisol et des androgènes surrénaliens et gonadiques est déficitaire. Les métabolites en amont sont convertis en minéralocorticoïdes qui est la seule voie de synthèse possible.

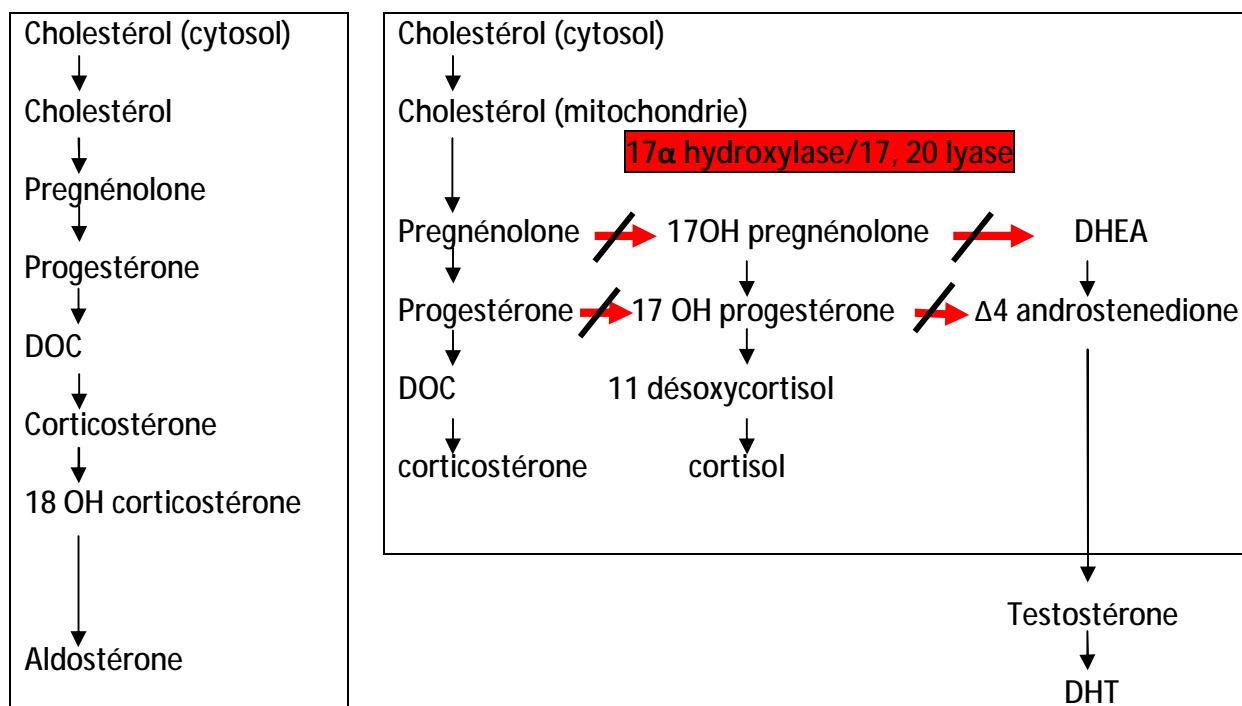


Figure35 : schéma simplifié du déficit en 17 α hydroxylase

2) Génétique du déficit en 17 α hydroxylase [22]

Le gène CYP17A1 constitué de 8 exons codant 508 protéines, se situe sur le chromosome 10 dans la région 10q24.3. Environ 70 mutations ont été décrites.

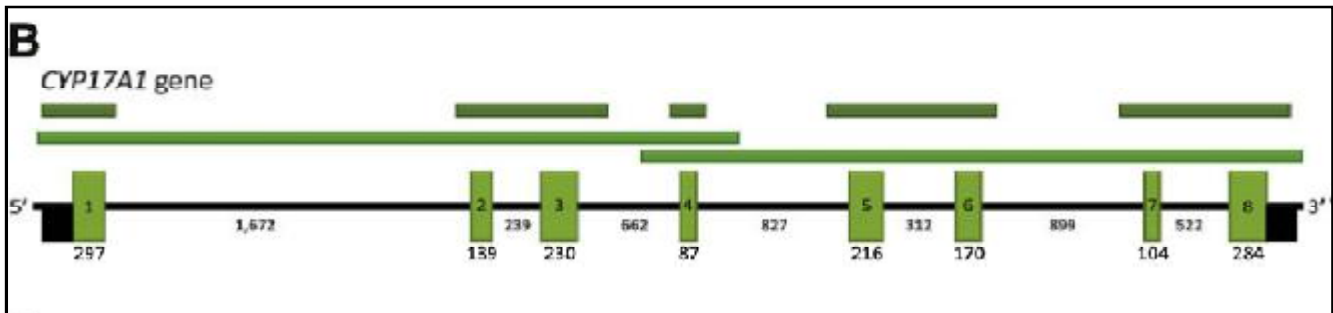


Figure36 : organisation génomique du gène de la 17 α hydroxylase[22]

3) Diagnostic clinique :

Les filles naissent avec des organes génitaux externes et internes normaux. Les nouveau-nés de caryotype 46XY ont une virilisation nettement insuffisante puisque leurs OGE sont de type féminin. Les structures wolffiennes sont rudimentaires, voire absentes. Les testicules peuvent être localisés en intra-abdominal ou dans le canal inguinal.

Les patients développent une HTA due à une synthèse excessive de minéralocorticoïdes. L'âge de survenue de cette HTA n'est pas connu car la majorité des patients sont hypertendus lors du diagnostic, fait à l'âge pubertaire devant un retard pubertaire ou une aménorrhée primaire. L'HTA est modérée à sévère sans que l'on ait pour l'instant déterminé les facteurs influençant sa sévérité. Paradoxalement, ces patients ne présentent pas de signes d'insuffisance glucocorticoïde et aucun épisode d'insuffisance surrénalienne aiguë n'a encore été décrit. Cela expliquerait l'âge tardif au diagnostic.

4) Diagnostic biologique :

La carence en cortisol est responsable de l'absence de rétrocontrôle négatif sur l'ACTH dont la synthèse augmente et entraîne une surproduction des métabolites d'amont qui sont convertis en minéralocorticoïdes, en particulier en DOC et corticostérone. Cet excès de minéralocorticoïdes entraîne l'inhibition du système rénine angiotensine. Donc le déficit en 17α -hydroxylase est suspecté devant des taux élevés de DOC et de corticostérone en regard d'une rénine basse, des valeurs basses de 17OHP et de composé S. Le test de stimulation par l'ACTH n'est pas toujours nécessaire au diagnostic.

On retrouve parfois une hypokaliémie associée à l'HTA. En cas de retard pubertaire, les taux de testostérone et d'estradiol sont bas en regard de valeurs de follicule stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH) élevées.

5) Traitement :

La carence en cortisol est suppléementée par de l'Hydrocortisone. En plus de cet effet, l'Hydrocortisone rétablit le rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et de ce fait permet la diminution de synthèse des minéralocorticoïdes et la normalisation de la tension artérielle. Vu l'absence d'épisode d'insuffisance surrénalienne aiguë dans cette pathologie, il n'est pas recommandé d'augmenter les doses d'Hc en cas de stress ou de maladie intercurrente.

L'HTA peut parfois nécessiter un traitement par un antihypertenseur (spironolactone, amiloride, inhibiteur calcique).

La chirurgie réparatrice des organes génitaux inclut la gonadectomie bilatérale chez les patients 46XY élevés en fille.

TABLEAUX RECAPITULATIFS

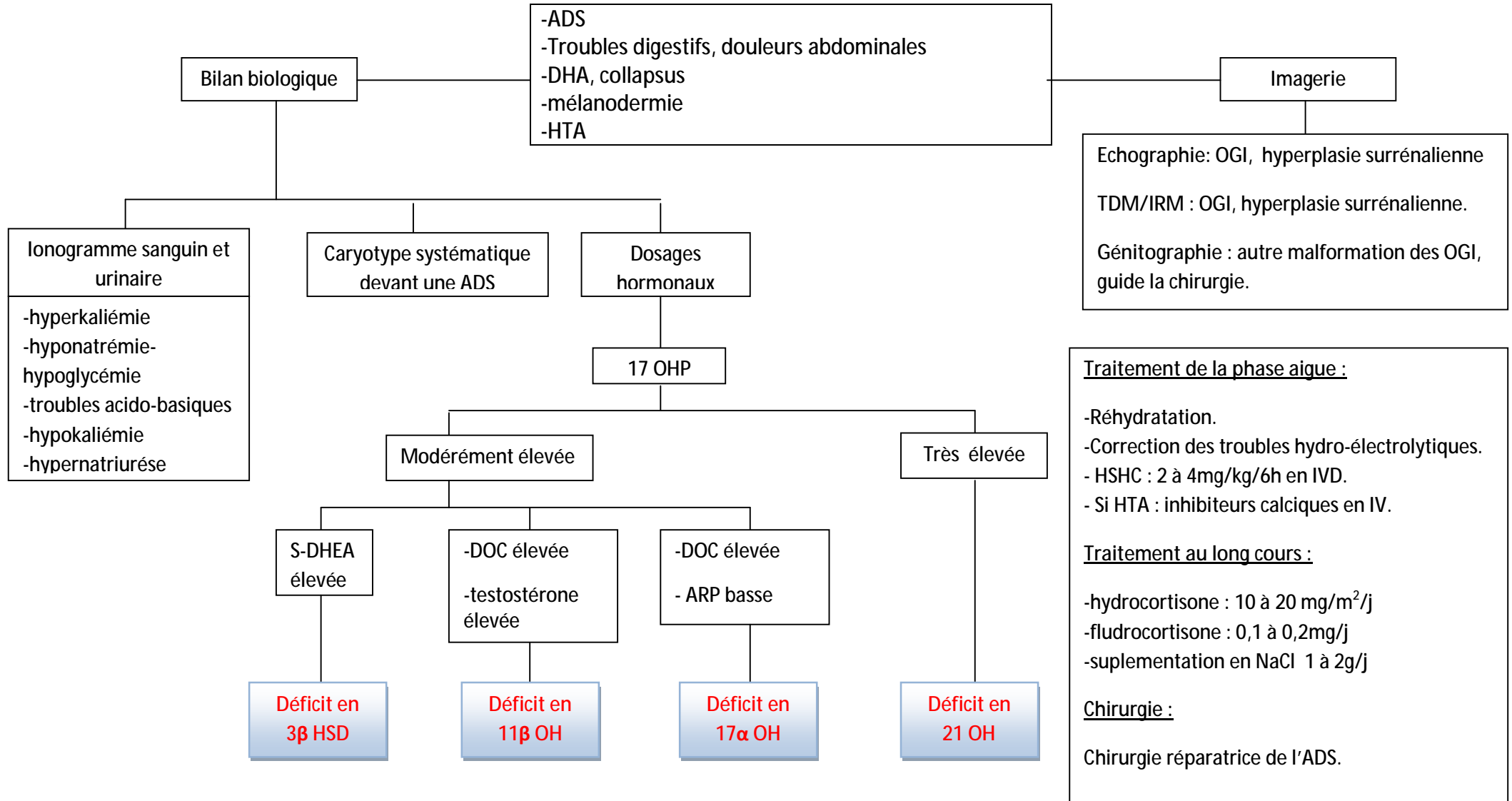
Le déficit enzymatique	Epidémiologie	Production des androgènes	Production des mineralocorticoïdes	Génétique
21-OH	-la prévalence : 1/15000 naissance avec variation en fonction des ethnies -90 à 95 %des (HCS) -2/3 des cas dans notre série (6cas)	Excès	Déficit	Mutation du gène CYP21A2 situé sur le locus p21.3 du chromosome 6 codant le cytochrome P450 C21 -une étude moléculaire dans notre série a objectivée une mutation Q318X.
11β OH	-incidence : 1/20000 de la population générale -5 à 8 %des (HCS) -1seul cas dans notre série (1/8)	Excès	Déficit	Mutation du gène CYP11B1 situé sur le locus q21 du chromosome 8 codant le cytochrome P450 C11
3β HSD	-1 à 10 %des (HCS) -2 cas dans notre série	Excès	Déficit	Mutation du gène HSD3B2 situé sur le locus p13.1 du chromosome 1 codant le cytochrome P450 C21
17 α OH	-rare	Déficit	Excès	Mutation du gène CYP17A1 situé sur le locus q24.3 du chromosome 10 codant la stéroïde 17 monooxygénase

Le déficit enzymatique	Tableau clinique	Profil biologique	Traitement
21-OH	<p>-Syndrome de perte de sel. (présent chez 4/6 de nos patients atteints d'un déficit en 21-OH)</p> <p>-syndrome de virilisation. (objectivé chez tous nos patients atteints d'un déficit en 21-OH).</p> <p>-hyperpigmentation. (Objectivée chez deux de nos patients atteints d'un déficit en 21-OH)</p>	<p>-hyponatrémie (4/6 de nos patients), hyperkaliémie (3/6 de nos patients), acidose, hypoglycémie (2/6 de nos patients), insuffisance rénale fonctionnelle.</p> <p>-17-OHP très élevée. (élevée chez 5 patients ayant un déficit en 21-OH avec une moyenne de 84,1ng/ml)</p> <p>-rénine, ACTH, Δ4 androsténédione et testostérone sont élevés.</p>	<p><u>-Traitement de la phase aigue :</u></p> <p>- réhydratation et correction des troubles hydro- électrolytiques (préconisé chez 7 de nos patients)</p> <p>-HSHC : 2 à 4mg/kg/6h en intraveineux direct (préconisé chez 8 de nos patients)</p>
11 β -OH	<p>-HTA</p> <p>-syndrome de virilisation. Les deux symptômes sont présents chez notre patiente atteinte d'un déficit en 11β-OH).</p>	<p>-hypokaliémie. (retrouvée chez notre patiente à 2,1 meq/l)</p> <p>-DOC élevée (élevée chez notre patiente à 3966pg/ml)</p> <p>- Δ4 androsténédione et testostérone sont élevés</p> <p>-17 OHP \pm élevée.</p>	<p>-antihypertenseur en cas d'HTA (inhibiteur calcique) (préconisé chez une seule patiente dans notre série)</p>
3 β HSD	<p>-syndrome de perte de sel. (présent chez 1 seul patient ayant un déficit en 3 β HSD)</p> <p>-syndrome de virilisation. (les 2 patients atteints de ce déficit ont une virilisation des OGE)</p>	<p>-17-OH pregnénolone et la S-DHEA (les dosages réalisés chez les 2 patients dans notre sont élevés) sont élevés avant et après un test au synacthène.</p>	<p><u>-traitement au long cours :</u></p> <p>-hydrocortisone: 10 à 20mg/m²/j (préconisé chez tous les patients)</p> <p>-fludrocortisone: 0,1 à 0,2mg/j (un seul patient de notre série)</p>
17 α -OH	<p>-HTA</p> <p>-virilisation des OGE</p>	<p>-DOC et corticostérone élevées en regard d'une rénine basse</p>	<p>-supplémentation en sodium (8 de nos patients)</p> <p><u>-prise en charge chirurgicale de l'anomalie de différenciation sexuelle</u></p> <p>Prévue chez 2 de nos patients</p>

Déficit enzymatique	Le suivi
21-OH	<p>le suivi se fait selon le calendrier suivant : J15, J45 puis tous les 3 mois pendant 2 ans et puis tous les 6 mois il consiste à :</p> <p>- l'évaluation clinique et biologique de l'efficacité et de la tolérance du traitement : poids, TA, hydratation, examen généré, signes pubertaire</p>
11 β-OH	<p>- Prélèvements biologiques identiques au bilan de départ (avant les prises du matin, midi et soir)</p> <p>- Age osseux</p>
3β HSD	<p>dans notre série, des difficultés sont retrouvées dans le suivi des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 patients seulement sont suivis régulièrement. - Le suivi se base essentiellement sur les données de l'examen clinique. - Les bilans de control n'ont pas pu être faits. - Les accidents de décompensations de nos malades sont essentiellement dus à un arrêt de traitement (prix des médicaments élevé). - Le décès est noté chez un seul patient.
17α-OH	

CONDUITE A TENIR PRATIQUE

Tableau clinique évocateur d'HCS



CONCLUSION

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une entité pathologique complexe regroupant plusieurs formes cliniques, biologiques et génétiques. Les tableaux cliniques associent de manière variée des anomalies des OGE, un syndrome de perte de sel ou une HTA. La carence en cortisol peut mettre en jeu le pronostic vital des patients, il est important que le diagnostic d'HCS soit fait de manière précoce, comme le permet le dépistage néonatal désormais non encore réalisé dans notre contexte.

L'HCS a bénéficié des progrès de la génétique, de la biochimie et de la biologie moléculaire qui ont permis d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la physiopathologie, le déterminisme génétique, le diagnostic et le traitement anténatal.

A travers notre étude il ressort que nos observations soulèvent certaines particularités :

- Le polymorphisme clinique et hormonal (les trois déficits retrouvés : déficit en 21 OH, en 11 β OH et en 3 β HSD).
- Le terrain génétique riche : une fréquence élevée des consanguinités parentales et des cas index dans la famille.
- La difficulté de l'accès au bilan hormonal vu le coût élevé.
- L'inaccessibilité au traitement : certains médicaments ne sont pas commercialisés (fludrocortisone) et le coût (100 à 150Dh/mois pour l'hydrocortisone)
- Des problèmes de suivi: certains patients ne sont pas suivis régulièrement et certains d'entre eux sont perdus de vue (vu les conditions géographiques d'éloignement).

Cela nous met devant le déficit de :

- L'amélioration de l'accès au bilan et au traitement.
- L'amélioration des techniques de diagnostic moléculaire et du dépistage anténatal.
- Une meilleure collaboration pluridisciplinaire: gynéco-obstétricien, pédiatre, radiologue, généticien et chirurgiens.

RESUME

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 9 observations d'HCS (3 filles et 6 garçons selon le sexe d'élevage), âgés de 1jour à 7 mois. La consanguinité est retrouvée chez 6 patients et la présence de cas index chez 4 patients, la symptomatologie est dominée par le syndrome de perte de sel (6/9 patients) et la virilisation des OGE (9 patients), l'HTA retrouvée dans un seul cas, les dosages hormonaux ont permis de confirmer le diagnostic en montrant des taux élevés des hormones correspondant à chaque déficit enzymatique, l'hyperplasie des surrénales a été objectivée par l'imagerie dans 3 cas (par l'échographie dans deux cas et la TDM dans un autre), le traitement a consisté en la réhydratation et la correction des troubles hydro-électrolytiques (chez 7 patients), un traitement antihypertenseur chez un seul patient et une hormonothérapie à base d'hydrocortisone chez tous les patients, l'évolution immédiate est marquée par une nette amélioration chez tous les patients, le suivi est irrégulier chez 3 patients, 3 patients sont perdus de vue et 3 patients sont suivis régulièrement, la décompensation est survenue dans deux cas, le décès étant le résultat dans un seul cas, on a noté la survenue des anomalies de croissance chez 2 cas (1 cas a présenté un retard staturo-pondéral et un autre 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.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasias are hereditary disease with recessive autosomic transmission. They are due to enzymatic deficiency that hinders the steroidogenesis. The 21-hydroxylase deficiency is the most frequent (90-95% of cases).

The congenital adrenal hyperplasia is characterized by a great clinical polymorphism.

The interest of our study is to describe the clinical features of CAH reported in our series, highlighting the difficulties in the management of this pathology in short and long term, describe the clinical and laboratory steps of diagnosis and insist on the revolution in prenatal diagnosis and screening.

We report 9 cases of CAH (6 boys and 3girls), aged 1day to 7 months. Consanguinity was found in 6 cases and the presence of index cases in 4 patients.

The symptoms are dominated by salt wasting syndrome (6/9 patients) and virilization (9 patients), hypertension found in one case.

The hormone assays have confirmed the diagnosis by showing high levels of hormones for each enzyme deficiency; adrenal hyperplasia was demonstrated by imaging in 2 cases (in one case the ultrasound and scan in other).

The treatment consisted of rehydration and correction of electrolyte disturbances (7 patients), antihypertensive treatment in one patient and hormone therapy of hydrocortisone in all patients.

The immediate outcome is a marked improvement in all patients, follow-up was irregular in 3 patients, 3 patients were lost to and 3 patients were followed regularly. Decompensation occurred in two cases, death being the result in one case, noted the onset of growth abnormalities in 2 cases (1 case presented a failure to thrive and another case an acceleration of growth).

If problems with this condition breaks are identified in developed countries through antenatal diagnosis and neonatal screening, in our country the CAH still present problems of early diagnosis and treatment long term.

ملخص

إن فرط التنسج الخلقي للكظر مرض وراثي ذو انتقال صبغي متنحي، ويرجع لقصور أنزيمي يعوق تكون الستيرويدات الكظرية. يعد النقص في أنزيم 21 هيدروكسيلاز الأكثر ترددا (90% إلى 95%).

يتميز فرط التنسج الخلقي للكظر بوجود أشكال سريرية متعددة.

تكمن أهمية دراستنا في وصف الخصائص السريرية للحالات الواردة في هذه الدراسة وتحديد الصعوبات التشخيصية والعلاجية لهذا المرض ووصف المراحل المتبعة للتشخيص ثم وضع إستراتيجية تطبيقية للفحص والتشخيص والتذكير على أهمية التشخيص قبل الولادة والاستكشاف الوليدي.

نستعرض 9 حالات لفرط التنسج الخلقي للكظر (3 إناث و 6 ذكور) تتراوح أعمارهم بين يوم واحد و 7 أشهر، زواج الأقارب لوحظ في 6 حالات وإصابة الرادف في 4 حالات. إن مبحث الأعراض السريرية عرف غالبية متلازمة فقدان الأملاح (6 حالات)، والالتباس الجنسي سجل في كل الحالات. أما ارتفاع ضغط الدم فقد سجل في حالة واحدة. قياس نسبة الهرمونات مكن من تأكيد التشخيص بإظهار نسب مرتفعة للهرمونات المرتبطة بالقصور الأنزيمي المتسبب في المرض. الفحص بالصدى أظهر فرط تنسج الكظر في حالة واحدة بينما مكن الفحص بالأشعة (سكانير) بإظهار فرط التنسج في حالة أخرى. تمثل العلاج في الإماهة وتصحيح الاضطرابات الهيدركهرولية (7 حالات) وتخفيض ضغط الدم في حالة واحدة. وللعلاج الهرموني (هيدرو كورتزون) في كل الحالات . ميز التحسن الفوري كل الحالات. المراقبة الطبية كانت غير منتظمة في 3 حالات، حالتين من اللامعاوضة الحادة التي كانت مسؤولة عن حالة وفاة واحدة وقد لاحظنا تأخر في القامة والوزن عند حالة واحدة وفي حالة أخرى تسارع في النمو.

إذا كانت المشاكل المطروحة في هذا المرض قد أصبحت متجاوزة في الدول المتقدمة بفض التشخيص قبل الولادة والاستكشاف الوليدي، فإن هذا المرض لا يزال يطرح مشكل التشخيص المبكر والتكفل بالعلاج على المدى البعيد بالمغرب.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. Samara-Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine.
Blocs enzymatiques précoces de la surrénale.
EMC ; endocrinologie-nutrition [10-015-B-20].
- [2] M. G. Forest, V. Tardy, M. Nicolino, M. David, Y. Morel:
21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann. endocrinol*, 2005; 66, 3: 225-232
- [3] Amri F, Ntroudi, S. Fejji.
Hyperplasie congénitale des surrénales: aspects épidémiologiques et évolutifs.
Revue.Maghreb.Ped, 1997.II (5)
- [4] Melvin M.
Further studies on the treatment of CAH with cortisone. Effect of cortisone and compound β in infants with disturbed electrolyte metabolism. *Pediatric* .1998, 102
- [5] Anthony J, Swerdlow D.
Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. *J. pediat*, 1998, 133(4)
- [6] Forest M.G, David M.
Diagnostic et traitement anténatals de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. *Rev. Prat* 1991, 41(13)
- [7] Deneuve H, Tardy V, Dib A et Al. *J. Clin.*
Phenotype- genotype correlation in 56 women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency.
Endocrino I. Metab. 2001, 86(1)
- [8] Hans H, Rivkees S, Cowley D et Al
Home monitoring of 17OHP levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples.
J. Pediatr. 1999, 134(2)
- [9] Meer A. Duprey J. Fiet P et Coll.
Hyper androgénie par déficit en 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase à révélation tardive. *Presse. Med* 1994, 23, 1339-43.
- [10] M.-B. Galand-Portier, F. Kuttann
Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par déficit partiel en 21-hydroxylase. EMC Endocrinologie-Nutrition
[10-015-B-25] Doi : 10.1016/S1155-1941(07)44867-3
- [11] http://it.wikipedia.org/wiki/Luigi_De_Crecchio

- [12] Jean-Marie Jouannic.
Hyperplasie congénitales des surrénales : diagnostic prénatal
www.info-congres.com/upload/pdf/v1/15/HCS%20J%20Trousseau%202006.pdf
2006
- [13] association surrénales
Les glandes surrénales
asso.orpha.net/AGS/cgi-bin/les-glandes-surrenales
février 2010
- [14] F Netter atlas d'anatomie
- [15] Antoine Lampron
Élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans l'expression aberrante du récepteur au peptide insulino-tropique glucose-dépendant (GIP) dans les tumeurs du cortex de la glande surrénale.
Thèse 4 octobre 2009 Université de Montréal
- [16] Morel Y, Bertrand J, Rappaport R.
Disorders of hormone synthesis In: pediatric endocrinology 1993, 181-90
- [17] Morel Y, Miller W.L
clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.
Advances in Human Genetics. 1991, 20
- [18] Pang S.
Congenital adrenal hyperplasia
Bail. Clinical Obst and Gynec. 1997, 11 (2)
- [19] Pang S.
Congenital adrenal hyperplasia: evaluation update Endocrinol. Clin. North. Am. 1998, 26 (4)
- [20] Phyllis W. Speiser, M.D., and Perrin C. White, M.D. Congenital Adrenal Hyperplasia N Engl J Med 2003;349:776-88.
- [21] Deneux H, Tardy V, Dib A et al.
Phenotype- genotype correlation in 56 women with non classical congenital hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86 (1)
- [22] Nils Krone, MD, Wellcome Trust Clinician Scientist Fellow, Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, Professor of Medicine, MRC Senior Clinical Fellow
Genetics of congenital adrenal hyperplasia Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 181-192
- [23] Ieuan A. Hughes
Congenital adrenal hyperplasia: transitional care Growth Hormone & IGF Research 14 (2004) S60-S66

- [24] Bachega T, Billerbeck A, Marcondes J.
Influence of different genotypes on 17-OHP levels in patients with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency.
Clin. Endocrinology 2000, 52: 601-607
- [25] Stefan R. Bornstein, M.D
Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency N Engl J Med 2009; 360:2328-39.
- [26] Delague V, Souraty N, Khallouf E et AL.
Mutational analysis in Lebanese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency
Horm. Res. 2000, 53: 77-82
- [27] Moran C. Knochenhauer E.S, Aziz R.
Non classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism. a reappraisal
J endocrinol. Invest. 1998; 21: 707-720
- [28] Forest M.G
déficit enzymatique surrénaliens
Rev. Prat. 1998, 48
- [29] Kandmir N, Yordam N.
Congenital adrenal hyperplasia in Turkey
acta paediatr, 1997, 86 (1)
- [30] Rais Z.
Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation néonatale (à propos de 8 cas)
thèse 2002
- [31] Cartigny- Maciejewsky M, Guilley N.
Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase : expérience lilloise 1980-1996
Arch. Pediatr. 1999, 6 : 157-8
- [32] Pang S, Wallace M,A, Hofman L et al.
Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency.
Pediatrics 1998, 81: 866-74
- [33] Anthony J, Swerdlow D.
Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study.
J. pediatr, 1998, 133(4)
- [34] Forest M.G, Morel Y
formes non classiques dites "tardives" du déficit en 21 hydroxylase
Revfranç. Endocrinol, 1992, 33, 4-5 (juillet-octobre)

- [35] Nordenstrom A, Thilen A, Larson A.
genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for CAH
due to steroid 21 hydroxylase deficiency
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84(5)
- [36] Sultan C ,Labaccaro J.M, Jean R.
hyperplasie congénitale des surrénales : stratégie diagnostic et thérapeutique.
Rev. Fr. endocrinol .1988, 29 (4)
- [37] Pang S
Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic evaluation update .endocrinol.
Clin.North. Am. 1998, 26 (4)
- [38]. White PC, Speiser PW.
Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.
Endocr Rev 2000;21:245-91.
- [39] Merke DP, Chrousos GP, EisenhoferG,et al.
Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-
hydroxylasedeficiency.
N Engl J Med 2000;343: 1362-8.
- [40] Carlson A.D, Obeid J.S, Kanelloponi N.
congénital adrenal hyperpasia : update on prenatal diagnosis and traitement.
J.steroid. biochim. Mol. Biol: 1999, 69(6)
- [41] David M.
hyperplasiecongenital des surrénales
In : endocrinologie pédiatrique paris 1984.
- [42] Kirhnle U, Bullinger M.
Outcome of congenital adrenal hyperplasia
Pediatsurg , 1997, 12(7).
- [43] Linquette M.
Généralités sur les états intersexués
EMC. Glandes 10033 A-10.1
- [44]F. Bargy , C. Morel-Bouvattier, S. Beaudoin
Ambiguïtés sexuelles
EMC Gynécologie
[802-A-30]Doi : 10.1016/S0246-1064(08)44343-8
- [45]. Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi S, et al.
Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical
diagnosis only in the Emilia-Romagna regionof Italy, 1980-1995.
Pediatrics 1996;98:362-7.
- [46]. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, et al.
Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by
neonatal mass screening in Japan.J Clin EndocrinolMetab 1997;82:2350-6.

- [47] Carel J.C, Marrakchi , Roger M et Coll
Lesdeficits en 21 hydroxylase à revelation tardive de l'enfant
An pediat, 1993,40(7)
- [48] Frank G.R
nearfatal misdiagnosis of congénital adrenal hyperplasia
J.pediatr 1997, 131(1)
- [49] Schreiner F, Brack C, Salzgeber K, Vorhoff W, Woelfle J, Gohlke B:
False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical
congenital adrenal hyperplasia.
Eur J Pediatr 2008; 167: 479-481.
- [50] Yvonne Fullaa,, Laurence Guignatb, Marie-Annick Duguéa, Guillaume Assié b, Xavier
Bertagnab
Exploration biologique de la fonction corticotroperevue francophone des
laboratoires - NOVEMBRE 2009 - N°416
- [51] Arlt W.
The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency.
J Clin EndocrinolMetab 2009;94:1059-67.
- [52] Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson
AB, etal.Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a
metaanalysis.
J ClinEndocrinolMetab 2008;93:4245-53.
- [53] Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM.
Diagnosis of adrenal insufficiency.
Ann Intern Med 2003;139:194-204
- [54] Morel Y, Bertrand J .exploration fonctionnelle de la surrénale
In : endocrinologie pédiatrique Paris 1984
- [55] Gaouzi A, ChrokateB ,Aitoumar H et al
hyperplasie congenitale des surrénales à propos de 3 cas .
Maghreb medical.1998,327
- [56] Guillemot D.
Hyperplasie congénital des surrénales et prévention.
Thèse. Med : 1988 ; Rennes.
- [57] Arnal J.F, Menard J.
Physiologie et méthodes d'exploration du système Rénine angiotensine
Aldostérone
EMC endocrinologie-nutrition 10-014-B-20,1992
- [58] Delague V, souraty N, Khallouf E et aL.
Mutational analysis in Lebanese patients with congenital adrenal hyperplasia due
to 21 hydroxylase deficiency
Horm. Res. 2000, 53: 77-82

- [59] Melvin M.
Further studies on the treatment of CAH with cortisone. Effect of cortisone and compound β in infants with disturbed electrolyte metabolism. *Pediatric* .1998, 102
- [60] Salhi O
hyperplasie congenitale des surrénales
thèse Med .Rabat. 1999,163
- [61] Kangaroo H
Sonography of adrenal glands in neonates and children
J. Clin. Ultrasound, 1986, 14, 43-7
- [62] Ibrahim Al-Alwan, MB,BS, FRCPC, Oscar Navarro, MD, Denis Daneman, MB,BCh, FRCPC, and Alan Daneman, MB,BCh, FRCPC
Clinical utility of adrenal ultrasonography in the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia
THE JOURNAL OF PEDIATRICS JULY 1999
- [63] Hans H, Rivkees S, Cowley D et Al.
Home monitoring of 17OHP levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples.
J. Pediatr. 1999, 134(2)
- [64] Merke D.P., Bornstein S.R.
Congenital adrenal hyperplasia
Lancet 2005 ; 365 : 2125-2136
- [65] Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002 ; 87 : 4048-4053
- [66] Pinto G., Tardy V., Trivin C., Thalassinos C., Lortat-Jacob S., Nihoul-Fekete C. , et al.
Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003 ; 88 : 2624-2633
- [67] Charmandari E., Brook C.G., Hindmarsh P.C.
Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty?
Arch. Dis. Child. 2002 ; 86 : 266-269
- [68] Charmandari E., Hindmarsh P.C., Johnston A., Brook C.G.
Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001 ; 86 : 2701-2708
- [69] Forest M.G.
Adrenal tests
In: functional endocrinologic diagnosis in children and adolescents edition Ranke ,1992.

- [70] Charmandari E., Lichtarowicz-Krynska E.J., Hindmarsh P.C., Johnston A., Aynsley-Green A., Brook C.G.
Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness
Arch. Dis. Child. 2001 ; 85 : 26-28
- [71] Weise M., Drinkard B., Mehlinger S.L., Holzer S.M., Eisenhofer G., Charmandari E. , et al.
Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise
J. Clin. Endocrinol.Metab. 2004 ; 89 : 3679-3684
- [72]. Schnitzer JJ, Donahoe PK.
Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia.
EndocrinolMetabClin North Am 2001; 30:137-54.
- [73] Creighton SM, Minto CL, Steele SJ.
Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood.*Lancet* 2001;358:124-5.
- [74] Sautel P
croissance et maturation osseuse dans l'HCS chez 18 enfants traités
*these Med.lyon.*6 1989, 12.
- [75] Alsaedi S, Dean H, Dent W et al
Screening for CAH: the delfiascreeningtestverestimates serum 17-OHP in preterm infants
Pediatrics, 1996, 97.II (5)
- [76] Franzel S, DoorH.G.
Problem of delayed diagnosis of an uncomplicated adrenogenital syndrome with 21 hydroxylase defect a 7 year old boy.
J.Medwoch. 1998. 723(27): 827-31.
- [77] P. C. Hindmarsh,
"Management of the child with congenital adrenal hyperplasia," *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 23, no. 2, pp. 193-208, 2009.
- [78] T. H. Johannsen, C. P. L. Ripa, E. L. Mortensen, and K. M. Main, "Quality of life in 70 women with disorders of sex development,"
European Journal of Endocrinology, vol. 155, no. 6, pp. 877-885, 2006.
- [79] Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al.
Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline.
*J ClinEndocrinolMetab*2008;93:1105-20. Epub 2008 Feb 5.

- [80] Jaabbkelaien J, voutilainen R.
Growth of patients with 21 hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.
Pediat. Research, 1997, 86(1)
- [81] Bost M
puberté précoce
EMC. Endocrino-nutrition. 10033C 10.
- [82] Diekmann K, Lecomte P, Despert F et coll.
hypéplasiecongenital des surrénales et hypertrophie testiculaire .*Arch Pediat*(
1995) 2 :1167-1172.
- [83] H. L. Claahsen-van der Grinten, F. C. G. J. Sweep, J. G. Blickman, A. R. M. M. Hermus, and B. J. Otten,
"Prevalence of testicular adrenal rest tumors in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency,"
European Journal of Endocrinology, vol. 157, no. 3, pp. 339– 344, 2007.
- [84] Lee H, Kuo J, Chao Het al.
Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency in chinese.
J.clin. endocrinol. Metab. 2000,85 (2)
- [85] Bourillon.
Pathologie des surrénales
In: *pediatrie pour le praticien*. Edditionmaçon 1994
- [86]Van der Kamp H.J., Otten B.J., Buitenweg N., De Muinck Keizer-Schrama S.M., Oostdijk W., Jansen M. , et al.
Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients *Arch. Dis. Child.* 2002 ; 87 : 139-144
- [87] PhyllisW. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg,7Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen,and Perrin C.White A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency *International Journal of Pediatric Endocrinology* March 2010
- [88]E.A., Dimeglio L.A., Wright J.C.,Freidenberg G.R., Seshadri R., Pescovitz O.H.
Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis
J. Pediatr. 2001 ; 138 : 26-32
- [89] SarojNimkarn. Maria I.Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
molecular and cellular endocrinology 300(2009) 192-196

- [90] Forest M.
recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
Hum. Reprod. Update 10. 469-485 (2004)
- [91] Lee, H, H . Lee Y, J. Chan P. Lin C, Y
Use of PCR-based amplification analysis as a substitute for the southern blot method for CYP21 deletion detection in congenital adrenal hyperplasia .
clin. Chem. 50. 1074-1076 (2004)
- [92] Mao R , Nelson L Kates R
prenatal diagnosis of 21 hydroxylase deficiency caused by gene conversion and rearrangement : pitfalls and molecular diagnostic solutions
prenat. Diagn 22 2014-2020 (2002)
- [93] Hall C, Jones J, Dolezal C,
behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocrinol. Metab 89: 419-424 (2004)
- [94] Carlson A, Obeid J Marshall I,
Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies.
Endocrinologist 13, 233-239 (2003)
- [95] Lajic S, Wedell A, Hungbui T et al
Long term somatic follow-up of prenatally treated children with CAH
J. clin. Endocrinol. Metab, 1998, 83 (11)
- [96] Dumic M, Brkljacic L, Plavsic V et al
prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in Croatia
Am. J. Med Genet, 1997, 72 (3)
- [97] New MI
Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia the USA experience
endocrinol metab Clin North Am 2001; 30; 1-13
- [98] Morel Y., Tardy V., Costa J.M., Forest M.G., David M.
21-hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies
Ann. Endocrinol. (Paris) 2003 ; 64 : 456-470
- [99] Guidollet Tardy V.
le déficit en 21-hydroxylase . mis au point de l'exploration moléculaire de 1538 patients et 188 hétérozygotes, corrélations génotype phénotype.
Thèse de doctorat. University Lyon I. 2002
- [100] association française pour le dépistage et prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)
les prélèvements de sang sur papier pour le dépistage néonatal.
Recommandations pour leur collecte, leur traitement et leur conservation
ArchPed 1995, 2 : 3-7

- [101] Calender A
recommandations éthiques dans le cadre du dépistage génétique des affections
endocrines à caractère héréditaire
An Endocrinol. 1997, 85 : 343-48
- [102] Croiset M, Guillet J, Lambert B
hyperplasie congénitale des surrénales et dépistage néonatal.
Rev. Franc. Endocrinol clin, 1987, 28,3
- [103] JC Job
le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales est-il utile ?
immunoanalbiolspéc (1992) 33, 101-104
- [104] Merke DP, Keil MF, Jones JV. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone
does maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated
androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia
J. Clinendocrinolmetab 2000; 85: 1114-20
- [105] Merke DP, Bornstein SR, Avila NA
Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia
due to 21-hydroxylase deficiency
Ann Intern Med 2002;136: 320-34
- [106] Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD
Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing
hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital
adrenal hyperplasia J,
ClinEndocrinolMetab 2001; 86: 1511-7
- [107] Gmyrek GA, New MI, Sosa RE, Poppas DP.
Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal
hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency .
Pediatrics 2002; 109: E28.
- [108] Meyers RL, GruaJR. Bilateral laparoscopic adrenalectomy: a new treatment for
difficult cases of congenital adrenal hyperplasia.
J PediatricSurg 2000; 35: 1586-90.
- [109] Tajima T, Okada T, Ma XM, Ramsey W.
Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human
cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21 hydroxylase
deficient mice.
Gene Ther 1999 6:1898-903
- [110] Dr Claire-Lise Gay – Pr Pierre Chatelain hyperplasie congénitale des surrénales
Centre de Référence des Maladies Rares du Développement et de la
Différenciation Sexuelles (DSD) – Site de Lyon

- [111] G. L. Warne
votre enfant à une hyperplasie congénitale des surrénales
département d'endocrinologie royal children'shospital ,australie (republié 2002)
- [112]SarojNimkarn and Maria I. New
Steroid 11b- hydroxylase deficiency ,congenital adrenal hyperplasia
Adrenal Steroid Disorders Program, Mount Sinai School of Medicine, New York,
New York 10029, USA (2008)
- [113]J Paul Frindik, MD, FACE
Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences
<http://emedicine.medscape.com> (2010)
- [114]Walter L. Miller, M.D
Steroid 17 α -Hydroxylase Deficiency—Not Rare Everywhere
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004)

ANNEXES

I) Fiche d'exploitation

- Identité :

nom/prénom :

Age :

Sexe :

Origine :

Niveau socio-économique :

- Motif d'hospitalisation :

- Antécédents:

Grossesse : suivie non suivie

Age gestationnel :

Accouchement : médicalisé VB V...

Vaccination :

Consanguinité des parents : non consanguin

1^{er} degré

2^{ème} degré

Cas similaire dans la famille :

Prise de médicament au cours de la grossesse

Diagnostic anténatal : oui non

- Histoire de la maladie :

- Âge de début des signes cliniques :

- Mode d'installation : brutal progressif

- Vomissement :

- Diarrhée :

- fièvre :

- État général :

- Autres signes :

• Examen clinique :

Poids : (DS) taille : (DS)
Température : FR : FC :
Déshydratation : gravité :

TA :

Anomalie des OGE :

Gonades :.....
Asymétrie :.....
Bourgeon
Bourrelets
Méat urétral
Hyperpigmentation
Stade de Prader :

Mélanodermie :

Autres :

• Bilan paraclinique :

Examen biologique :

NFS :

Ionogramme sanguin :

Ionogramme urinaire :

Dosages hormonaux : 17-OHP testostérone
 Δ 4 androstenédione ACTH
 FSH LH
 ARP DHES
Bilan infectieux : PL ECBU
 Radio thorax
 CRP
 Parasitologie des selles

Caryotype :

Examen morphologique :

Echographie abdominopelvienne :

Génitographie :

TDM :

IRM :

- Prise en charge thérapeutique :

Traitement de La phase aigue :

- Réhydratation
- Correction des troubles hydro-électrolytique (NaCl)
- HSHC (IV) 50 à 60 mg/m²/j
- ATB
- Autres

Traitement au long cours

- Hydrocortisone per os 10 à 20mg/m²/j
- Fludrocortisone 0,1 à 0,2 mg/j
- Supplémentation en NaCl 1 à 2g/j
- Chirurgie

- Evolution et surveillance :

Evolution Immédiate :

Evolution au long cours :

- Consultations
- Croissance staturo-pondérale
- Accident de décompensation
- Effets secondaire du traitement
- Bilan biologique de contrôle
- Décès

II) carte des patients atteints d'une HCS

Carte de soins et d'urgence

Insuffisance surrénale

Titulaire de la carte

Nom :.....

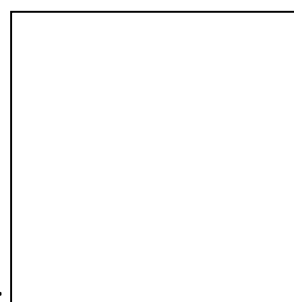
Prénom :.....

Né(e) le :.....

Adresse :.....

.....

Téléphone



Recommandation en cas d'urgence

L'insuffisance surrénale aiguë est la principale complication de la maladie elle peut survenir lors d'une intervention chirurgicale, d'un accouchement, d'une infection, de soins dentaires, d'une émotion mais aussi spontanément

1- Ne jamais interrompre le traitement substitutif quotidien et veillez à faire observer un régime nor-male-ment-salé en toute circonstance

2-Evoquer le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë dès les premiers signes d'alerte, asthénie inhabituelle, perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, sueurs, céphalées, premiers signes de déshydratation, perte de poids hypotension.

- Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone et assurez vous de l'amélioration di-rig-rapide
- En cas de survenue de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration rapide, hospitaliser immédiatement le malade et prendre contact avec le médecin traitant.
- Rechercher un facteur favorisant (une infection intercurrente, un traumatisme.....) et traiter si besoin.
- Attendre l'amélioration di-rig-rapide et l'efficacité du traitement du facteur déclenchant pour reprendre progressive-ment le traitement substitutif habituel.

3- en cas de signes de gravité : vomissements répétés, déshydratation, trouble l'hémodynamique ou de la conscience:

- Hospitaliser le malade
- Débuter un traitement d'urgence d'hydrocortisone (1 ampoule de 100mg=2ml) par voie parentérale: **chez l'enfant** : 2mg/kg/6 à 8 h en IM / 4 à 6h en IV. **Chez l'adulte** : 100mg en IM puis 50mg/6h en IM ou 50mg/4h en IV.
- En cas de déficit en minéralocorticoïdes associés, administrer l'acétate de desoxycorticostérone (1 ampoule de 10mg= 1ml) 1 dose par voie IM / 24h (1mg 1an, 2mg de 1à 5 ans, 3 mg de 6 à 10 ans, 4mg > 10ans, 5 à 10 mg chez l'adulte
- Maintenir l'hémodynamique stable et corriger l'hypoglycémie et compenser les pertes hydro-électrolytiques par voie intraveineuse (surveiller l'ionogramme sanguin, la glycémie et l'ECG en raison du risque d'hyperkaliémie, traiter le facteur déclenchant
- Prendre contact avec le médecin traitant.

4- adapter le traitement afin de prévenir le risque de décompensation dans de situations à risque:

- En cas de fièvre ou de tout incident, doubler les doses d'hydrocortisone
- En cas de vomissements répétés ou de diarrhée
Appliquer le traitement prévu au point 3
Surveiller l'état d'hydratation et la glycémie et compenser les pertes s'il y a lieu