



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+042001+ | +012112+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 238/17

LE SUIVI DES ENFANTS ATTEINTS D'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES (A PROPOS DE 30 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/11/2017

PAR

M. ZRIGUI AIMAD

Né le 14 JUILLET 1991 à Arfoud

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

HCS - Rythme de suivi - Hyperandrogénie - Vaginoplastie - ADS

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA PRÉSIDENT
Professeur de pédiatrie

Mme. ABOURAZZAK SANAE RAPPORTEUR
Professeur agrégé de pédiatrie

Mr. BOUABDELLAH YOUSSEF..... } JUGES
Professeur de chirurgie pédiatrique

Mme. HMAMI FOUZIA..... }
Professeur agrégé de pédiatrie

PLAN

INTRODUCTION	12
MATERIEL ET METHODE.....	15
I. Patients	16
II. Méthode de l'étude	16
RESULTATS.....	31
I. Epidémiologie :.....	32
1. Age	32
2. Consanguinité et cas similaires dans la famille	33
3. Sexe ratio	34
4. Sexe déclaré et génotype	34
II. Diagnostic :	35
1. Signes fonctionnels.....	35
2. Signes physiques.....	35
3. Paraclinique :.....	40
a-Troubles hydro-électrolytiques	40
b-Bilan hormonal étiologique	40
c-Caryotype.....	42
d-Imagerie.....	43
III. Traitement	45
1. Traitement médicale de la phase aiguë.....	45
2. Traitement de fond	47
3. Traitement chirurgical.....	48
4. Prise en charge psychologique.....	56
IV. SUIVI	58
A- SUIVI MEDICAL :	58
1. rythme du suivi	58
2. Anomalies de la croissance staturo-pondérale.....	59
3. Effets secondaires du traitement.....	63
4. Signes d'hyper-androgénie.....	63

5. Puberté	65
6. Accidents de décompensation	66
7. Hospitalisation.	66
B- SUIVI CHIRURGICAL	67
1. rythme du suivi	67
2. Résultats chirurgicaux	67
3. Dilatations	69
C- SUIVI PSYCHOLOGIQUE	70
a-Estime de soi	70
b-Relations sociales	70
c-Scolarité	70
d-Vie socio professionnelle des parents	70
D- SUIVI BIOLOGIQUE	71
E- SUIVI THERAPEUTIQUE	71
DISCUSSION :	72
I.HISTORIQUE	73
II.RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE :	75
1. La glande surrénale	75
2. Histologie	76
3. Physiologie de la stéroïdogénèse des hormones surrénaliennes.	78
4. Rôles des stéroïdes surrénaliens.....	80
III.CLASSIFICATION :	82
IV.PHYSIOPATHOLOGIE :	83
V.EPIDEMIOLOGIE :	85
VI. Diagnostic :	88
1. Formes cliniques.....	88
2. Paraclinique	95
VII. Traitement :	98
VIII. LE SUIVI :	102

1-Objectifs	102
2-Professionnels impliqués	102
3-Suivi médical :	103
3.1. Rythme de suivi.....	103
3.2. Contenu des consultations.....	103
a-Poids, taille, IMC.....	103
b-Effets secondaires du traitement	104
c-Puberté	105
d-Accidents de décompensation	106
e-Préparation à la chirurgie.....	106
4-Suivi biologique.....	108
5-Suivi chirurgical :	109
a- Le rythme de consultations	109
b- Résultats et comparaisons aux séries	109
6-Suivi du traitement :	111
6.1. Objectifs	111
6.2. Traitements médicamenteux spécifiques.....	111
6.2.1. En période néonatal dans les formes classiques.....	112
6.2.2. En dehors de la période néonatal dans les formes classiques	114
6.2.3. Dans les formes non classiques.....	114
6.2.4. Adaptation du traitement	115
7-Suivi psychologique.....	117
IX. LE DEPISTGE NEONATAL SYSTEMATIQUE.....	119
X.DIAGNOSTIC ANTENATAL.....	121
CONCLUSION.....	123
RESUMES	125
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	131

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge actuel

Tableau 3 : répartition des patients selon le sexe déclaré et génotype

Tableau 4 : Répartition des cas en fonction des signes fonctionnels

Tableau 5 : répartition des patients selon le déficit responsable de l'HCS

Tableau 6 : répartition des patients selon les taux de testostérone

Tableau 7 : répartition des malades bénéficiant de la cure chirurgicale selon l'âge et la date de l'intervention

Tableau 8 : Age moyen de diagnostic selon différentes séries

Tableau 9 : consanguinité et cas similaires selon différentes séries

Tableau 10 : comparaison des données de l'ionogramme sanguin des deux études (casa 2002- Fès 2017)

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Répartition des patients selon la consanguinité des parents
- Figure 2 : répartition des patients selon les cas de décès dans la fratrie
- Figure 3 : répartition des malades selon leurs poids par rapports aux D.S
- Figure 4 : répartition des malades selon leurs tailles par rapports aux D.S
- Figure 5 : Répartition des patients selon la présence d'une déshydratation
- Figure 6 : répartition des malades selon les stades de PRADER.
- Figure 7 : histogramme récapitulatif des signes physiques trouvés à l'examen de notre série d'étude.
- Figure 8 : répartition des malades selon leurs caryotypes.
- Figure 9 : Coupe scannographique montrant une hypertrophie symétrique, globale et homogène des deux surrénales.
- Figure 10 : IRM pelvienne en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin.
- Figure 11 : IRM pelvienne en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires.
- Figure 12 : CAT aux urgences en cas ISA chez l'enfant
- Figure13 : répartition des malades en fonction de chirurgie de féminisation
- Figure 14 : répartition des malades selon le rythme de suivi en consultation endocrinologique
- Figure 15 : répartition des malades en fonction de leur croissance staturo-pondérale.
- Figure 16 : répartition des résultats chirurgicaux selon la satisfaction des parents
- Figure 17 : l'anatomiste napolitain luigi decrechio (1832-1894) qui a décrit pour la première fois l'hyperplasie congénitales des surrénales
- Figure 18 : deux surrénales augmentées de volume

Figure 19 : Organisation fonctionnelle de la surrénale.

Figure 20 : organisation histologique de la glande surrénale

Figure 21 : Biosynthèse des hormones corticosurrénales. 1. 20-22 OHase, 20-22 desmolase; 2. 3 β OH deshydrogénase; 3. 21 OHase; 4. 11 β OHase; 5. 18 aldolase; 6. 17 α OHase; 7. 17-20 desmolase; 8. 11 β OH-stéroïde deshydrogénase.

Figure 22 : Sur cette figure, la « matière première » (le cholestérol) est représentée par de l'eau dans un réservoir. Dans les glandes surrénales normales (à gauche), le cholestérol est transformé par différents composés, appelés enzymes, en cortisol, en aldostérone, et en androgènes. La 21-hydroxylase permet de fabriquer le cortisol et l'aldostérone, tandis que les androgènes sont produits par une autre enzyme.

Figure 23 : Différentes étapes et voies de la steroidogénese au niveau de la glande corticosurrénale

Figure 24 : stades de PRADER : stades de virilisation de la fille

Figure 25 : Différents aspects cliniques féminins des formes classiques et non classiques de déficit en 21-hydroxylase observées en fonction de l'âge des patientes

Figure 26 : Algorithme de dépistage néonatal pour enfant à terme.

LISTE DES IMAGES

- Image 1 : carte de soins et d'urgence de la patiente Nour El Houda
- Image 2 : photo montrant une anomalie de différenciation sexuelle chez la patiente Aicha (observation N°4), image du service de néonatalogie CHU HASSAN II-Fes
- Image 3 : montre un clitoris hypertrophié chez un enfant de caryotype 46XX
- Image 4 : l'image montre une étape de la valvuloplastie : incision cutanée périnéale, incision suivant les bourrelets génitaux
- Image 5 : image montre l'étape de la fixation des lambeaux
- Image 6 : résultat final de valvuloplastie et fixation des sondes intra vaginale et vésicale.
- Images 7 : Aspect final du périnée après réduction clitoridienne et plastie des grandes lèvres
- Image 8 : Compte rendu opératoire de chirurgie de féminisation chez la patiente Asmae (Observation N°1)
- Image 9 : compte rendu psychologique du patient Zakaria, rédigé par le neuropsychiatre Dr J.C.
- Image 10 : La Courbe de croissance staturo-pondérale du patient Mehdi (Observation N°30) porteur de déficit en 21-hydroxylase, montre une accélération de la croissance staturo-pondérale à l'âge pré-pubertaire (P+3DS, T+3DS).
- Image 11 : La courbe de croissance de la patiente Souhaila (Observation N°6) qui montre un retard de croissance staturale à -3DS et pondérale à -3D.S

Image 12 : Le suivi de croissance staturo-pondérale de la patiente (observation N°2) âgée actuellement de 18ans, montrant une taille finale à -1DS et un poids à la moyenne des DS.

Image13 : photographie d'une petite fille présentant un clitoris hypertrophié

Image14 : photographie de la patiente (Observation N°02) avant la chirurgie de féminisation, présentant une virilisation du sexe

Image15 : photographie de la patiente (Observation N°02) opérée pour ADS, et qui présente toujours une hyperpigmentation des organes génitaux externes.

Image 16 et 17 : montrent des caractères sexuelles secondaires incomplètes chez la patiente Meryem (Observation N°2) âgée actuellement de 18ans : développement des seins classé stade I selon Tanner, et pilosité pubienne classé stade IV selon Tanner

Image 18 : Résultat final de la chirurgie de féminisation chez la patiente (Observation N°04) âgée actuellement de 7ans et demi.

Image 19 : Résultat final de la chirurgie de féminisation chez la patiente (Observation N°02) âgée actuellement de 18ans,

Image 20 : CRO d'une séance de dilatation chez la patiente Asmae, faite 5mois après la chirurgie de féminisation.

Image 21 : Protocole de prise en charge en vue d'une Chirurgie selon HAS

Image 22 : Protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant et l'adulte

Liste des abréviations

11 β OH	: 11 β hydroxylase
17-OHP	: 17-hydroxyprogestérone
21-OH	: 21-hydroxylase
3 β HSD	: 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase
ACTH	: Hormone adrénocorticotrope
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CRH	: corticotropin releasing hormone
CRO	: compte rendu opératoire
CSII	: caractères sexuels secondaires
CYP21	: gène de la 21 hydroxylase
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
DHT	: Dihydrotestostérone
DMO	: Densité minéral osseuse
DOC	: 11-désoxycorticostérone
DS	: Déviation standard
F	: Féminin
FC	: Fludrocortisone
FSH	: Follicule Stimulating Hormone
HAS	: haute autorité de santé
HC	: Hydrocortisone
HCS	: Hyperplasie congénitale des surrénales
HSHC	: hemisuccinate d'hydrocortisone
IMC	: Indice de masse corporelle
IRM	: imagerie par résonance magnétique

IV	: intra veineux
LH	: Luteinizing Hormone
M	: Masculin
NADPH	: nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate
NFS	: numération formule sanguine
Ng	: nanogramme
OGE	: organes génitaux externes
OGI	: organes génitaux internes
PEC	: prise en charge
RHD	: réhydratation
SDHA	: sulfate de déhydroépiandrostérone
TA	: Tension artérielle
VN	: valeur normal

INTRODUCTION

Le terme « hyperplasie congénitale des surrénales » désigne un groupe de maladies autosomiques récessives, caractérisées par des défauts enzymatiques de la biosynthèse du cortisol, à partir du cholestérol. Le point commun de toutes ces affections est la diminution de la production de cortisol, qui entraîne une augmentation de la sécrétion d'ACTH hypophysaire et une hypertrophie des surrénales. La plus fréquente des hyperplasies congénitales des surrénales, est le déficit en 21-hydroxylase (95 % des cas), les autres déficits enzymatiques sont très rares ; [1] Ces déficits entraînent ainsi une insuffisance surrénalienne et une anomalie de la différenciation sexuelle, qui affecte les 2 sexes, selon l'étiologie du déficit. Il existe plusieurs formes d'HCS, qui se manifestent de différentes façons et qui peuvent être présentes dès la naissance (anomalies des organes génitaux chez la petite fille), ou n'apparaître qu'après quelques jours de vie (déshydratation, vomissements), ou bien plus tard dans l'enfance (troubles de la croissance, puberté précoce, pilosité), l'adolescence ou l'âge adulte (pilosité excessive, troubles des règles, diminution de la fertilité) [2]. Le dosage de la 17-OHP permet de faire le diagnostic de la maladie dans les cas les plus fréquents, c'est à dire dans les déficits en 21-hydroxylase. Le caryotype est réalisée pour déterminer le génotype et l'échographie pour détecter la présence des organes génitaux internes et leur type.

La prise en charge à court terme en cas d'I.S vise à corriger l'état d'hydratation et les troubles hydro électrolytiques associés. La prise en charge à long terme est basé sur un traitement hormonal dit « de substitution » permet d'apporter au malade les hormones manquantes (cortisol et aldostérone le plus souvent) et de freiner la production des hormones fabriquées en excès (androgènes). La prise en charge chirurgicale permet de réduire la taille du clitoris (réduction clitoridienne) et de reconstituer un orifice vaginal distinct (vaginoplastie). [2]

Le suivi endocrinologique est assuré au rythme de 2 à 4 mois chez le nourrisson, de 3 à 6 mois chez l'enfant et l'adolescent. Les doses d'hydrocortisone sont adaptées en fonction de la croissance staturo-pondérale, les signes d'hyperandrogénie et tension artérielle. Les enfants qui ont subi une intervention chirurgicale de vaginoplastie sont de l'ordre de 10 avec des résultats satisfaisants à moyen terme. La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée entre 1 et 3 mois après la chirurgie, au moment et après la période pubertaire. Les patientes et leurs parents doivent être accompagnés psychologiquement dans ce projet chirurgical. Le suivi assure également l'évaluation de la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique et les conséquences scolaires de l'enfant et socioprofessionnelles des parents.

Notre challenge est d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale par l'éducation des malades sur les accidents de décompensation en cas d'arrêt du traitement hormonal, ainsi que d'assurer une bonne qualité de vie scolaire, et sociale en suivant l'état psychologique des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de féminisation.

MATERIEL

ET METHODE

I.PATIENTS

C'est une étude rétrospective pendant une période de 08 ans, s'étalent de l'année 2010 au mois Octobre 2017.

L'étude a porté sur 30 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales, les paramètres de suivi médical, chirurgical, et psychologique.

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas d'hyperplasie congénitale des surrénales répertoriés aux services de réanimation néonatale, pédiatrie, consultation d'endocrinologie pédiatrique, et service de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II de Fès.

Nous avons exclus les cas d'anomalies de différenciation sexuel qui ne sont pas dus à une hyperplasie congénitale des surrénales.

II. Méthode d'étude :

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux retenus a été faite sur des fiches d'exploitation rapportée ci-dessous, recueillant les différents paramètres épidémiologiques, diagnostique, thérapeutique et de suivi médical, chirurgical, et psychologique.

FICHE D'EXPLOITATION

Données épidémiologiques

Age actuel

Age au moment du diagnostic

Consanguinité

ATCD : Cas similaire dans la fratrie

Décès dans la fratrie

Sexe déclaré à la naissance

Génotype

Diagnostic

Signes fonctionnels :

Vomissements

Diarrhées

Amaigrissement

Fièvre

Hypotonie

Refus

de tétés

Signes physiques :

Poids

DS

Taille

DS

Température

DHA 5% 10 % 15%

HTA

ADS

PRADER

Ictère

Bilan paraclinique :

Ionogramme sanguin

-Hypo Natrémie:

-Hyper Kaliémie :

-Insuffisance rénale :

-Hypo Glycémie :

-Hypokaliémie

-Hyper natrémie

-Natriurèse

Bilan hormonal :

17-OHP plasmatique :

(VN: $1,5 \pm 0,6$ ng/ml)

Testostérone :

(VN: $2,4 \pm 0,48$ ng/ml)

LH :

(VN : <1mUI/ml)

FSH :

(VN : <5mUI/ml)

DHA

Corticostérone

Caryotype

Echographie ou IRM

Traitement :

Traitement de la phase aigue

Traitement substitutif

Traitement chirurgical

PEC psychologique

Evolution et surveillance :

Suivi

a. suivi médical

- Rythme du suivi
- Anomalies de la croissance S-P.
- Effets secondaires du traitement
- Signes d'hyper-androgénie
- Puberté
- Accidents de décompensation
- Hospitalisation

b. Suivi chirurgical

- Rythme du suivi
- Résultats chirurgicaux
- Dilatations
- Age de l'intervention

c. Suivi psychologique

Questionnaire

1. Estime de soi :

- En quoi l'enfant se sent-il capable ? Sait-il reconnaître ses succès ?
- A-t-il un réseau d'amis développé ?
- Quelle responsabilité assure-t-il dans la maison ?

2. Relations sociales :

Est-ce que l'enfant a des amis ? Oui Non

Est-ce qu'il est mis à l'écart à l'école ou à la maison par ses frères et sœurs ?

3. Scolarité :

- Est-ce que l'enfant va à l'école ?
- Comment sont ses résultats scolaires ?

Très bon

Bon

Moyen

Médiocre

4. Vie socio professionnelle des Parents :

- Est-ce que la maladie a changé la vie socio-professionnelle du père ?

Oui

Non

RESULTATS

Nous avons regroupé 30 observations d'hyperplasie congénitale des surrénales que nous avons rapportés sur

Les 11 tableaux ci-dessous :

	<u>Noms</u>	<u>Age</u> <u>Dg</u>	<u>Age</u> <u>Actuel</u>	<u>Con</u> <u>Sang</u> <u>ui</u> <u>nité</u>	<u>Sexe</u> <u>Dec-</u> <u>laré</u>	<u>Cary</u> <u>otype</u>	<u>Décès</u> <u>Fratr</u> <u>Cas similaire</u>	<u>Signes</u> <u>Fonctio</u> <u>nnels</u>	<u>Examen</u> <u>clinique</u>	<u>PRADER</u>	<u>Iono</u> <u>Gramme</u> <u>sanguin</u>	<u>Echo</u> <u>Graphie</u> <u>Ou IRM</u>
<u>1</u>	Asmae	6M	20A	OUI	F	46XX	NON	Vmssmnt, Diarrhée ADS	DHA+ADS Dénutritio n	III	-	Utérus+ Ovaires
<u>2</u>	Meryem	16 M	18A	NON	F	46XX	NON	Vmssmnt, Crises consulsive	HTA+ADS +DHA	III	-	Utérus+ Ovaires
<u>3</u>	Amina	7M	7A	OUI	M	46XX	2 décès dans la fratrie, DHA+ADS	Vmssmt Diarrhée ADS, fièvre	DHA+ fièvre P-1 Taille M	V	Na132, K5,6, Glycémie 0,8, U 0,24 Creat 5	Utérus + Ovaires <u>IRM:</u> urètre de type M
<u>4</u>	Aicha	J10	7A	OUI	F	46XX	1décès	ADS, vmssmt	ADS DHA	IV	Na117, K 5 Glycém0,65 U1,37 ;Crea5	Utérus+ Ovaires
<u>5</u>	Nour- Houda	J10	4A	NON	M	46XX	NON	ADS, vmssmt	DHA+ADS P-1, T-1	IV	Na 124 K à 6	Utérus+ Ovaires
<u>6</u>	Souhaila	J10	3A Et 8M	OUI	F	46XX	1 frère décédé et une cousine <u>sui</u> vi	ADS	ADS	IV	-	Utérus+ ovaires

	<u>Noms</u>	<u>Traitement</u>	<u>Déficit Hormonal</u>	<u>Rythme</u>	<u>Anomalies S-P</u>	<u>Effets II aire TTT</u>	<u>Signes Hyperandrogénie</u>	<u>puberté</u>	<u>Accidents Décompensation</u>	<u>Hospitalisation</u>	<u>Suivi Chirurgical et dilatation</u>	<u>Suivi psychologique</u>
<u>1</u>	Asmae	IV : RHD +HSHC + Nacl	21 hydroxylase	4m	M	N	hirsutisme	Oui Irrégulière	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bonne observance de traitement, pas retentissement sur vie des parents
<u>2</u>	Meryem	IV :RHD+ HSHC +Nacl +Loxen	11β hydroxylase	3m	M	N	Pilosité Thoracique et visage, mélanodermie, OGE	Oui irrégulière, pas de CSII	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime soi, elle a des projets dans l'avenir, sport collectif, volley, scolarisé au lycée, la mère n'arrive pas à amener sa fille au bain maure
<u>3</u>	Amina	IV :RHD +HSHC +ATB +Nacl	21 hydroxylase	5m 4m	P+1 T+1,5	N	N	N	2	1	Séances de dilatations	Problèmes conjugaux, en voie de divorce, plus de coopération par le père, plus de traitement ; plus de bilan
<u>4</u>	Aicha	IV :RHD +HSHC +Nacl	3β hydroxy stéroïde Déshydrogénase	3m	M	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bne observance ttt, pas retentissement sur vie parents
<u>5</u>	Nour-Houda	IV :RHD +HSHC +Nacl	3β hydroxy stéroïde Déshydrogénase	4m	P-1 T-1	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bne observance ttt, pas retentissement sur vie parents
<u>6</u>	Souhaila	HSHC	21 hydroxylase	3m	P-3 T-4	N	N	N	4	2	Séances de dilatations	Bonne insertion familiale, scolarisé, peu d'amis, résultats scolaires moyens

	<u>Noms</u>	<u>Age Dg</u>	<u>Age Actuel</u>	<u>Con Sangui nité</u>	<u>Sexe Dec-laré</u>	<u>Caryo type</u>	<u>Décès dans Fratrie et Cas similaire</u>	<u>Signes Fonctio nnels</u>	<u>Examen clinique</u>	<u>PRADER</u>	<u>Iono Gramme sanguin</u>	<u>Echo Graphie Ou IRM</u>
<u>7</u>	Yasmin	4m	7A	NON	F	46XX	2 petites sœurs jumelles atteintes d'HCS	ADS + vmssmts +diarrhée	DHA+ ADS	IV	-	Utérus+ Ovaires
<u>8</u>	Jannat	6m	3A 2m	NON	F	46XX	NON	ADS+ Vomissement	DHA+ ADS	III	-	Utérus+ Ovaires
<u>9</u>	Ritaj	J 30	18m	OUI	F	46XX	Cousine Atteint HCS	ADS	ADS	III	-	Utérus+ Ovaires
<u>10</u>	Khaoula	10m	4A	NON	F	46XX	Cousine atteint HCS	Vmssmts+ diarrhée + fièvre	DHA+ ADS	IV	-	Utérus+ Ovaires
<u>11</u>	Ikhlass	J 50	4A	NON	M	46XY	NON	Vmssmts+ diarrhée	DHA	Masculin	Urée à 0,16 Créat à 3	Pas d'Utérus
<u>12</u>	Med	2ans	3A 6m	OUI	M	46XY	NON	Vomissements+ diarrhée Crises convulsifs	DHA+HTA P+3, T+3	Masculin	Na140, K2 Glycémie0,88 U0,26; Cre8	Type masculin
<u>13</u>	Zakaria	J 30	7A	NON	M	46XX	Stérilité de l'oncle	Vmssmts+ diarrhée +ADS	DHA+ADS P-2, T-2	IV	Na104, k6,8 Glycéce0,96 U0,74; Cre5	Utérus+ ovaires

	Traitement	Déficit hormonal	rythme	Anomalies S-P	Effets II air du ttt	Signes d'hyperandrogénie	Puberté	Accidents décompensation	hospitalisation	Suivi chirurgical/dilatations	Suivi psychologique
<u>7</u>	IV : RHD+ HSHC+ Nacl	21 hydroxylase	4m	P+1DS T m	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, problème entre les parents, syndrome dépressif chez la mère ; 3 filles atteintes d'HCS
<u>8</u>	IV : RHD+ HSHC+Nacl	21 hydroxylase	3m	M	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bne estime de soi, Bne insertion des parents ds la société, scolarisé avec assez bons résultats scolaire
<u>9</u>	HSHC	21 hydroxylase	4m	M	N	N	N	1	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance traitement, pas retentissement sur vie parents
<u>10</u>	IV : RHD+ HSHC+Nacl	21 hydroxylase	3m 5m	M	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas retentissement sur vie des parents
<u>11</u>	HSHC+RHD	21 hydroxylase	4m	M	N	N	N	1	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas retentissement sur vie parents
<u>12</u>	IV : RHD+ HSHC+Loxen + Lasilix	11β hydroxylase	4m	P+3DS T+3DS	N	Accélération vitesse de croissance	Pseudo puberté précoce	1	1	Non opéré	Scolarisé, enfant refuse ttt, mauvaise observance, moyenne estime du soi, problème cout de maladie
<u>13</u>	IV : RHD+ HSHC + Nacl	21 hydroxylase	3m	M	N	Clitoris 3cm+ pilosité pubienne	N	1	0	Parents refusent la chirurgie	Bonne estime de soi, refuse 46XX, élevé garçon, bons résultats scolaires, bonne insertion familiale, parents refusent la féminisation, déménagement de la ville

	<u>Noms</u>	<u>Age</u> <u>Dg</u>	<u>Age</u> <u>Actuel</u>	<u>Con</u> <u>Sanguinité</u>	<u>Sexe</u> <u>Dec-laré</u>	<u>Caryo</u> <u>type</u>	<u>Décès dans</u> <u>Fratrerie ou</u> <u>Cas</u> <u>similaire</u>	<u>Signes</u> <u>Fonctio</u> <u>nnels</u>	<u>Examen</u> <u>clinique</u>	<u>PRADER</u>	<u>Iono</u> <u>Gramme</u> <u>sanguin</u>	<u>Echo</u> <u>Graphie</u> <u>Ou IRM</u>
14	Marwa	J2	2A	NON	F	46XX	Sœur jumelle et sœur aînée	Diarrhée, Vmssmnt, ADS, ATCD sœur	P m ; T m +DHA	IV	Na128, K 6,4 U0,24 ;Crea 4 Glycémie1,42	Utérus+ Ovaires
15	Safae	J2	2A	NON	F	46XX	Sœur jumelle et sœur aînée	Diarrhée, Vmssmnt, ADS, ATCD sœur	Pm ; Tm +DHA	IV	Na130, K5,3 U 0,13 ;crea 4 Glycémie0,88	Utérus+ Ovaires
16	Alae	J0	4A	OUI	F	46XX	NON	ADS,	-	IV	Na136, K à 4,3 Urée 0,2	Utérus+ Ovaires
17	Hanae	J0	3A 8m	OUI	F	46XX	2 décès	ADS,	P +1DS T m	IV	Na130, K 6,3 Glycém0,76 U0,38 ;Crea7	Utérus+ Ovaires
18	Reda (Abir)	J7	2A 6m	OUI	M	46XX	Décès	Vmssmt Diarrhée ADS, fièvre	DHA+ADS P m, T m	IV	Na 127, K à 5 U0,1 ; creat 4 Glycémie1,12	Utérus+ Ovaires
19	Saad (roma- Yssae)	J1	18m	OUI	M	46XX	NON	Vmssmt Diarrhée , fièvre	P+1DS, T m	III	Na150 ; K4,3 U 0,6 ;Crea 5 Glycémie 0,5	Utérus+ ovaires

	<u>traitement</u>	<u>Déficit hormonal</u>	<u>rythme</u>	<u>Anomalies S-P</u>	<u>Effets II aires ttt</u>	<u>Signes d'hyper Andro- génie</u>	<u>Puber- té</u>	<u>Acciden- ts décomp- ensatio- n</u>	<u>Hosp- italis- ation</u>	<u>Suivi chirurgical et dilatation</u>	<u>Suivi psychologique</u>
14	IV : RHD+ HSHC+ Nacl	21 hydroxylase	3m	M	Non	clitoris hypertrophié	NON	1	0	NON Opéré	Bonne estime de soi, problème entre les parents, syndrome dépressif chez la mère 3 filles atteintes d'HCS
15	IV : RHD+ HSHC+Nacl		3m	M	Non	clitoris hypertrophie	NON	1	0	Non opéré	Bonne estime de soi, problème entre les parents, syndrome dépressif chez la mère 3 filles atteintes d'HCS
16	HSHC		3m	M	Non	clitoris hypertrophie	NON	1	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
17	HSHC+RHD		4m	P+2DS T+2DS	Non	clitoris hypertrophie	NON	2	2	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
18	IV : RHD+ HSHC+Nacl		3m	M	Non	clitoris hypertrophie	NON	0	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
19	IV : RHD+ HSHC+Nacl		11 β hydroxylase	4m	M	Non	clitoris hypertrophie	NON	0	0	Non opéré

	<u>Noms</u>	<u>Age Dg</u>	<u>Age Actuel</u>	<u>Con Sanguinité</u>	<u>Sexe Declaré</u>	<u>Caryo type</u>	<u>Décès dans Fratrie et Cas similaire</u>	<u>Signes Fonctionnels</u>	<u>Examen clinique</u>	<u>PRADER</u>	<u>Iono Gramme sanguin</u>	<u>Echo Graphie Ou IRM</u>
20	Abdellatif	J80	7m	OUI	M	46XX	NON	vomissements +diarrhée	DHA Oligurie P -1DS T -1DS	III	Na100 ;K7,9 Urée0,23 Créatinine 5 Glycémie0,89	Utérus+ Ovaires
21	Bilal	J21	Décédé	OUI	M	46XY	NON	Vomissement + ictère	DHA+ ictère	Masculin	Na113K 6,7 Natriurèse >102	Type masculin
22	Hicham	J50	2A 4m	OUI	M	46XY	NON	Amaigrissement Hypotonie Détrese respir	Hypotonie+ détresse respiratoire	Masculin	Na116;K9,1 U1,08 ;C17 Glycémie0,89	Type masculin
23	Saad	J37	5m	NON	M	46XY	NON	Refus tété sommolence	DHA	Masculin	Na102;K5,9 Urée 0,08, creat 12	Type masculin
24	Abderezak	J9	8A	NON	M	46XX	NON	Vomissements+ Diarrhée +fièvre +ADS	DHA, P -1DS T m	III	Na117,K 5 U 1,37 ; C 5 Gly 0,65	Utérus+ ovaires
25	Anass	J7	8A	OUI	M	46XY	2 décès	Diarrhée	ADS ; P m ; T m	IV	Na136, K 5 Gly 0,8 U 0,47 ;C 7	Pas d'OGI
26	Ahmed	J1	5A 8m	NON	M	46XX	NON	Vomissements + diarrhée	DHA+ADS P -2DS T -2DS	IV	Na140, k 5,1 Gly 0,44 U0,28 ; C 12	Utérus+ ovaires

	<u>traiteme nt</u>	<u>Déficit hormon al</u>	<u>ryt hm e</u>	<u>Anom alies S-P</u>	<u>Effets II air Du ttt</u>	<u>Signes d'androgéni es</u>	<u>Puberté</u>	<u>Accidents décompensa tion</u>	<u>hospital isation</u>	<u>Suivi chirurgical /dilatation</u>	<u>Suivie psychologique</u>
20	IV : RHD+ HSHC+ Nacl	21 hydroxylase	5m	M	NON	Clitoris hypertrophié	NON	0	0	NON opéré	Dépression chez la mère, bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas retentissement sur la vie des parents
21	IV : RHD+ HSHC+ Nacl	Non dosé : (refus du père)	LE PERE REFUSE LE SUIVI, BEBE DECEDE. ☹								
22	IV : RHD+ HSHC+ Nacl	21 hydroxylase	4m	Mauvai se prise pondér ale	NON	NON	NON	5	2	NON opéré	Parents très inquiets, cout de la maladie, déménagement en Espagne
23	IV : RHD+ HSHC+ Nacl	21 hydroxylase	4m	M	NON	NON	NON	0	0	NON opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
24	IV : RHD+ HSHC+ Nacl	21 hydroxylase	6m	M	NON	Clitoris hypertrophié	NON	1	0	NON opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
25	HSHC	21 hydroxylase	6m	M	NON	NON	NON	1	0	NON opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
26	IV : RHD +HSHC	21 hydroxylase	6m	M	NON	Clitoris hypertrophié	NON	1	0	NON opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents

	<u>Noms</u>	<u>Age Dg</u>	<u>Age Actuel</u>	<u>Con Sanguinité</u>	<u>Sexe Declaré</u>	<u>Caryo type</u>	<u>Décès dans Fratrie et Cas similaire</u>	<u>Signes Fonctionnels</u>	<u>Examen clinique</u>	<u>PRADER</u>	<u>Iono Gramme sanguin</u>	<u>Echo Graphie Ou IRM</u>
<u>27</u>	Hanae	J1	4ans	NON	F	46XX	2 décès	ADS + vomissements +diarrhée	DHA+ ADS	IV	Na 136 K+ 4,8 G 0,99 Urée 0,50 Créat 0,48 CRP à 6	-Utérus -Surrénales ont un aspect normal

	<u>traitement</u>	<u>Déficit hormonale</u>	<u>rythme</u>	<u>Anomalies S-P</u>	<u>Effets IIaires ttt</u>	<u>Signes d'hyper Androgénie</u>	<u>Puberté</u>	<u>Accidents décompensation</u>	<u>Hospitalisation</u>	<u>Suivi chirurgical et dilatation</u>	<u>Suivi psychologique</u>
<u>27</u>	IV : RHD+ HSHC+ Na cl	21 hydroxylase	4m	M	Non	clitoris hypertrophié	NON	1	1	Opéré	-Bonne estime de soi, -bonne observance de traitement -parents satisfaits du résultat de vaginoplastie -pas de retentissement sur la vie des parents

	Nom	Age Dg	Age actuel	Consanguinité	Sexe Déclaré	Caryotype	Décès fratrie cas similaire	Signes fonctionnels	Examen clinique	PRADE R	Ionogramme	Echographie ou IRM
<u>28</u>	Adam	18m	5 ans Et 4mois	Oui	M	46, XX	1 décès 1frère atteint d'HCS	Anomalie de différenciation sexuelle (ADS)	ADS : bourgeon génital faisant 4,5cm avec orifice périnéale. Pas de gonades palpées P : 11kg (+1DS) T : 87cm (+2DS)	IV	-	Echo : aspect faisant évoquer des structures utérine et ovarienne au niveau pelvien.
<u>29</u>	Ilyass	4m	15m	Oui	M	46, XY	1 décès. Une sœur suivie pour ambiguïté sexuelle.	DHA sur Vomissements + diarrhée à l'âge de 3 semaines	TA : 11/07 DHA P : 6,5 Kg (M) T : 70 cm (M) Testicules palpables	M	Hyponatrémie hyperkaliémie	-
<u>30</u>	Mehdi	4ans	9ans	Oui	M	46, XY	Non	-	OGE/verge à 6cm, testicules pré-pubères, T : 143cm:+3DS P : 35kg (+3DS)	M	-	-

	Traitement	Déficit hormonal	Rythme	Anomalie Staturo-pondérales	Effets Secondaires Ttt	S. hyper androgénie	Puberté	Accidents décompensation	Hospitalisations	Suivi chirurgical Et dilatations	Suivi psychologique
28	Sous H.C 1/2-1/4-1/4	21 hydroxylase	4m	P : +4 D.S T : +4 D.S	NON	Pilosité pubienne stade II Clitoris à 4 cm	Pseudo- Puberté précoce	0	0	Parents refusent la chirurgie de féminisation	Enfant refuse 46, XX élevé comme garçon. Syndrome dépressif chez la maman, 2 filles atteintes d'HCS. mauvaise observance traitement. Parents refusent la féminisation.
29	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	3m	M	NON	NON	NON	1	0	Non opéré	Syndrome dépressif chez la maman, 2 filles atteintes d'HCS. Refus de bilan biologique demandé par manque de moyens.
30	Sous hydrocortiso ne 1/2cp matin, 1/2cp le soir.	21 hydroxylase	4m	P : +3D.S T : +3D.S	0	Pilosité pubienne. Discrète mélano-dermie des gencives et mamelons, ACNE+/-	Puberté précoce	0	0	Non Opéré	Moyenne estime de soi, scolarisé avec résultats moyens. Mauvaise observance au traitement, pas retentissement sur la vie des parents,

RESULTATS

I-Données épidémiologiques

1- L'âge :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic ne dépassait pas les 2 premiers mois de vie pour 19 malades (de J0 à J60), alors qu'il varie entre 4 mois et 4ans pour les 11 autres malades.

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic

L'Age au moment du diagnostic	Nombre des Malades
J0 – J60	19
2mois – 6mois	3
6mois – 12mois	4
12mois – 4ans	4

L'age moyen actuel de nos patients est de 5ans avec des extremes de 5 mois à 20 ans.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge actuel

L'Age actuel	Nombre des Malades
< 5ans	18
5- 10ans	9
10 – 15ans	0
>15ans	2
Deces	1

2- La consanguinité des parents et cas similaires dans la famille :

2.1 : Le mariage est consanguin chez 17 cas sur 30 :

Observations N° 1,3,4,6,9,12,16,17,18,19,20,21,22,25, 28, 29 et 30 soit 56%.

Le décès dans la fratrie chez 09 cas sur 30, soit 30% :

- 2 décès dans la fratrie sont survenus dans l'observation N° 3,17, 25 et 27 soit 13% des cas (8 décès au total)
- 1 décès dans la fratrie est survenu dans l'observation N° 4, 6, 18, 28 et 29 soit 16% (5 décès au total).

2.2 : Des cas similaires dans la famille chez 8 patients soit 26% :

- 3 sœurs dont 2 petites jumelles (observation N°7) et 2 sœurs (jumelles et aînées) atteintes d'HCS (Observation N°14 et 15).
- 3 cousines (observation N° 6, 9 et 10) atteintes d'HCS.
- 2 frères (observation N° 28 et 29) atteints d'HCS.

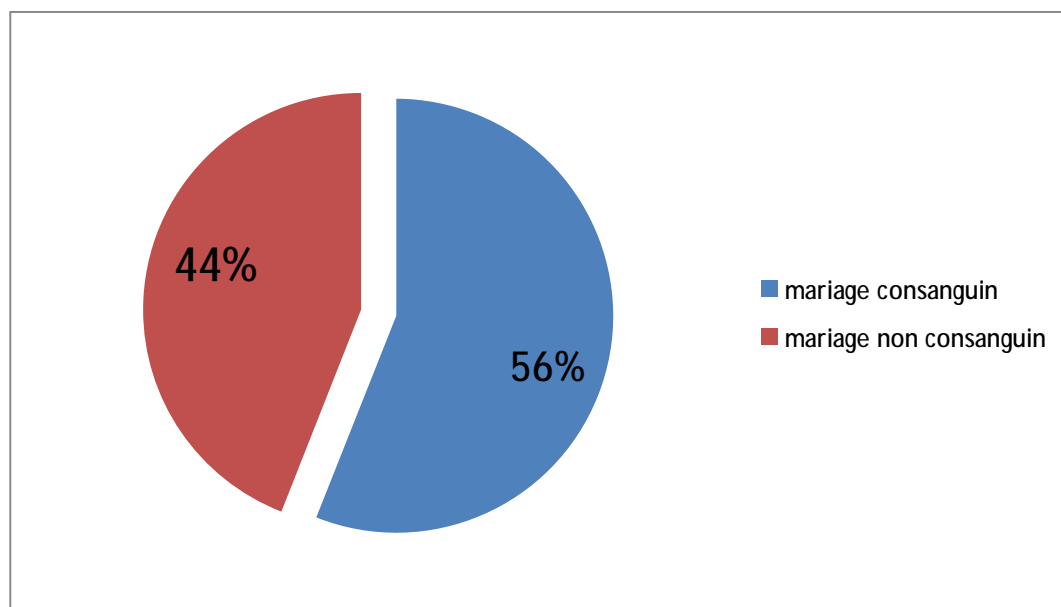


Figure N°1 : Répartition des patients selon la consanguinité des parents

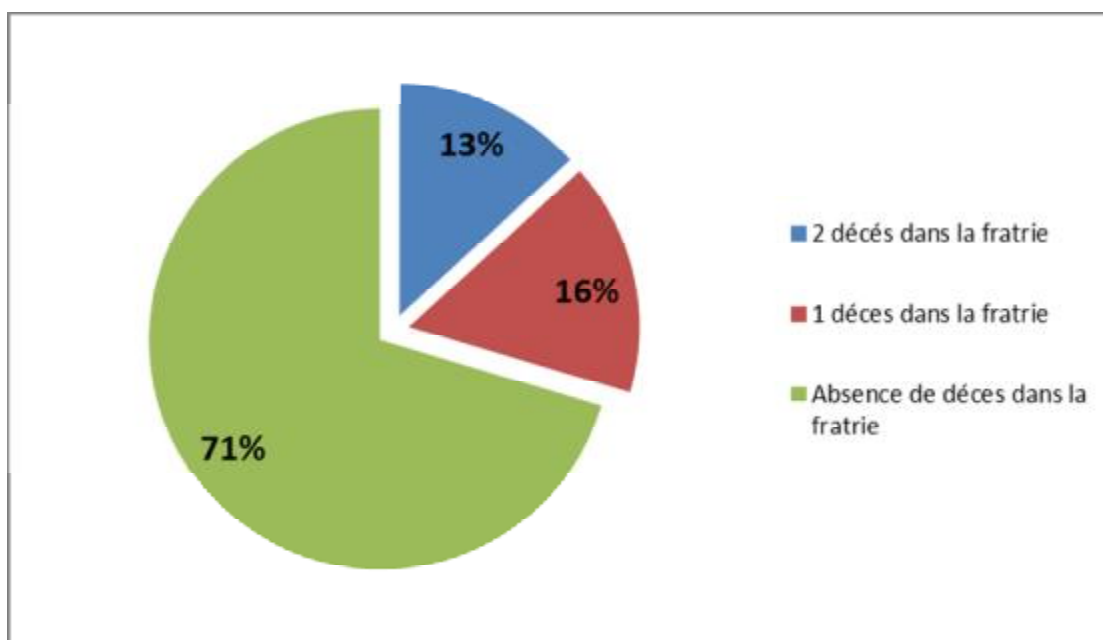


Figure 2 : répartition des patients selon les cas de décès dans la fratrie

3- Sexe ratio :

Nos patients se répartissent selon les résultats de caryotype en 22 filles (46, XX) soit 73 % et 8 garçons (46, XY), avec un sexe ratio F/H de 2,75.

4- Le sexe déclaré et génotype :

13 de nos patients soit 44% ont été déclaré de sexe féminin à la naissance, tandis que 17 ont été déclarés de sexe masculin.

Après avoir bénéficié de caryotype, il s'est apparu que seulement 8 enfants ont un caryotype 46, XY alors que 22 cas de notre série d'étude, soit 73% ont un caryotype 46, XX ce qui explique l'existence de 9 erreurs de déclaration du sexe à la naissance.

Tableau 3 : répartition des patients selon le sexe déclaré et génotype

	Sexe masculin	Sexe féminin	Pourcentage
Le sexe déclaré	17	13	56% M ; 44% F
Le sexe selon caryotype	8 (46, XY)	22 (46, XX)	27% M ; 73% F
Le sexe d'élevage	10	20	33% M ; 67% F

II. Diagnostic positif :

1. Signes fonctionnels :

Le polymorphisme clinique de la maladie se manifeste chez nos patients par une richesse et une variabilité des signes fonctionnels, avec prédominance des vomissements (43%) et diarrhée (34%) ; le reste de la symptomatologie présente 23% des signes fonctionnels

Tableau 4 : Répartition des cas en fonction des signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre de cas
Vomissements + + +	21
Fièvre +	5
Diarrhée + +	17
Amaigrissement	1
Hypotonie	1
Crises convulsives	2
Somnolence	1
Refus tété	1

2. signes physiques :

a. Anomalies staturo-pondérales :

Les poids des malades (Observation N°3, 5, 13, 20, 24 et 26) soit 20% de notre série d'étude étaient inférieurs à -1DS au moment du diagnostic, et supérieurs à +1DS dans 16% des cas (Observations N°12, 17, 19, 28 et 30) ;

Les Tailles au moment du diagnostic, étaient inférieurs à -1DS chez les malades (Observation N°5, 13, 20, 26) soit 13% des cas et supérieurs à +1DS chez 2 patients (Observation N°12,28 et 30) présentant 10% des cas.

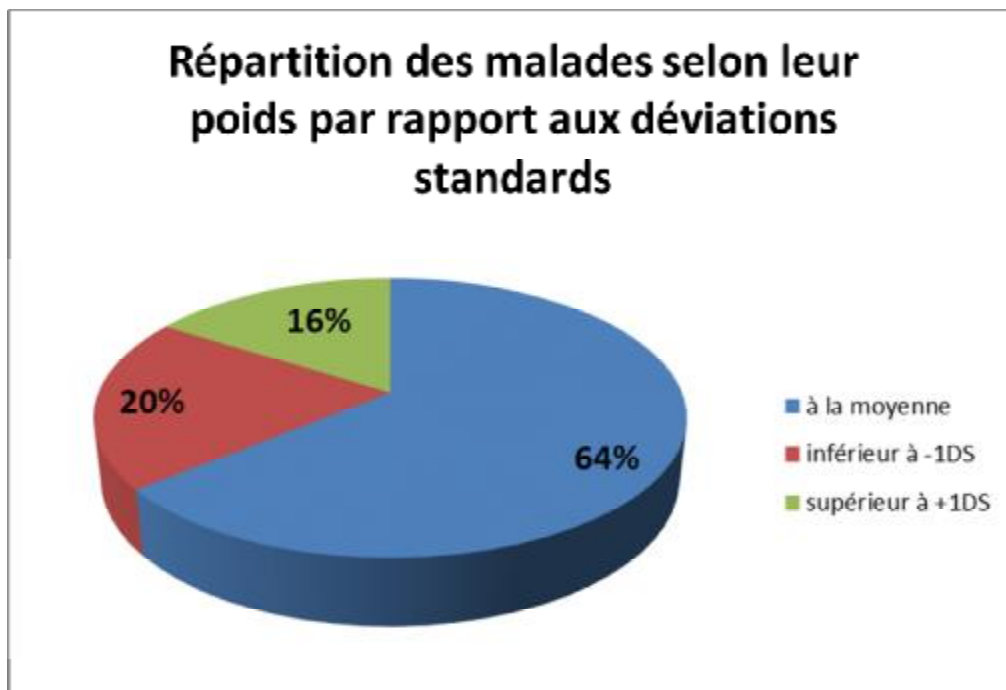


Figure 3 : répartition des malades selon leurs poids par rapports aux D.S

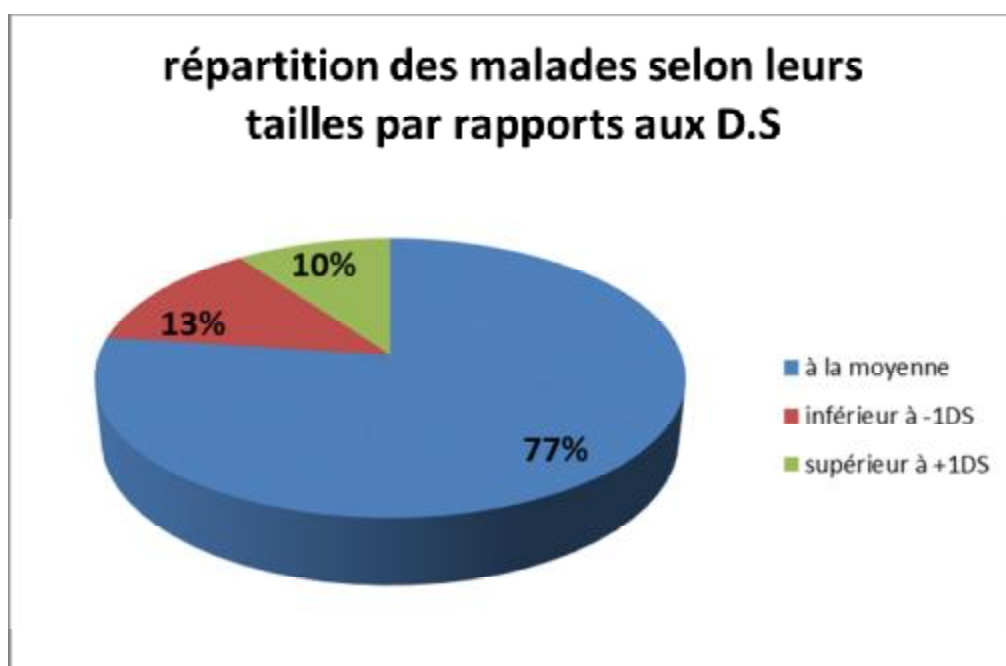


Figure 4 : répartition des malades selon leurs tailles par rapports aux D.S

b. déshydratation :

21 patients parmi 30, soit 70% des malades ont présenté une déshydratation, dont la gravité est variable, de 5% à 15%.

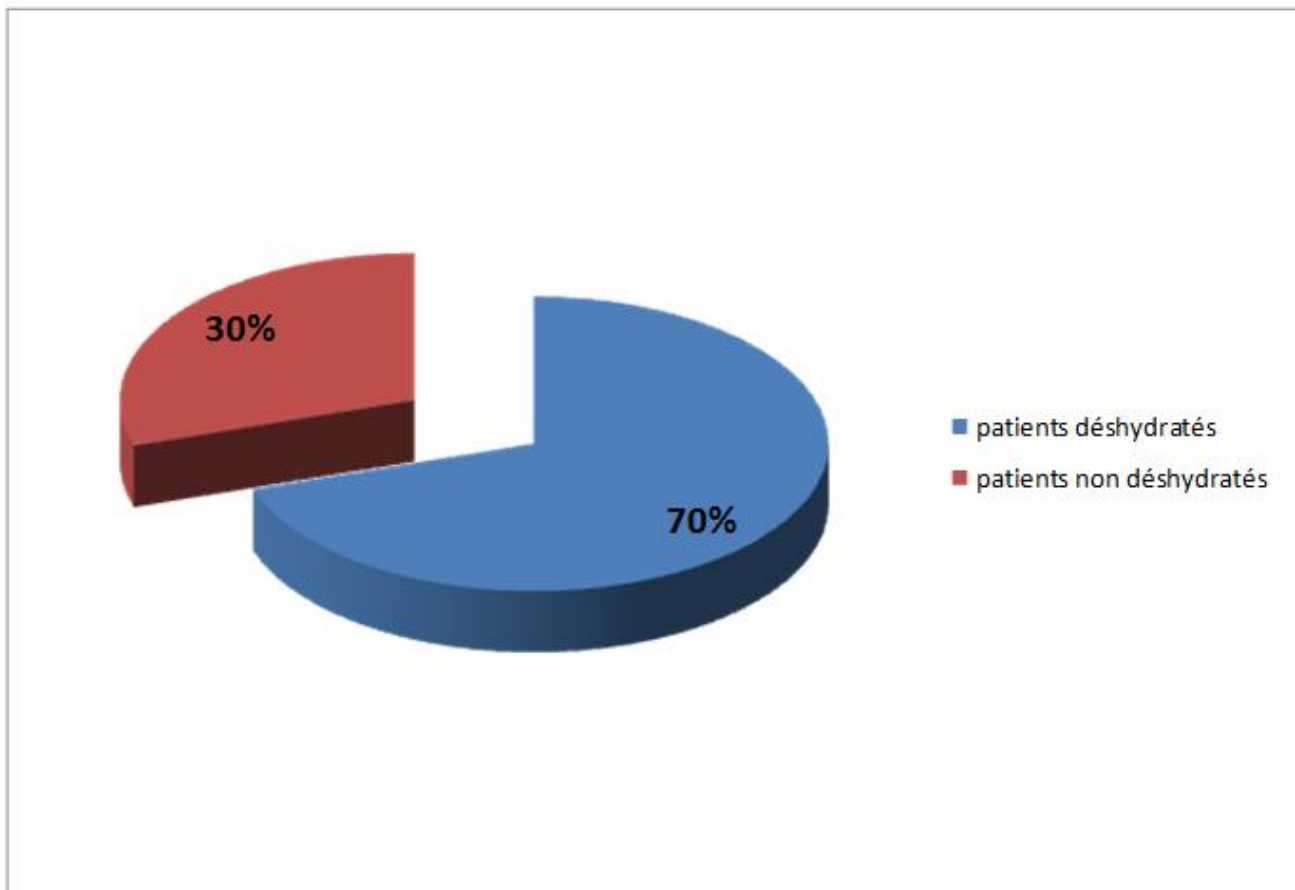


Figure 5 : Répartition des patients selon la présence d'une déshydratation

c. HTA :

Présente chez 2 malades (observation N° 2 et 12)

d. Ictère :

Retrouvé chez un seul cas (observation N°21)

e. Anomalie de la différenciation sexuelle :

L'anomalie de différenciation sexuelle à des stades de PRADER variables entre stade III et stade V a été retrouvée chez 22 patients de notre série d'étude, avec un pourcentage de 31% pour le stade III, de 65% pour stade IV et de 4% pour le stade V, témoignant de la sécrétion des hormones sexuelles masculines.

Le reste des malades est de caryotype 46XY.

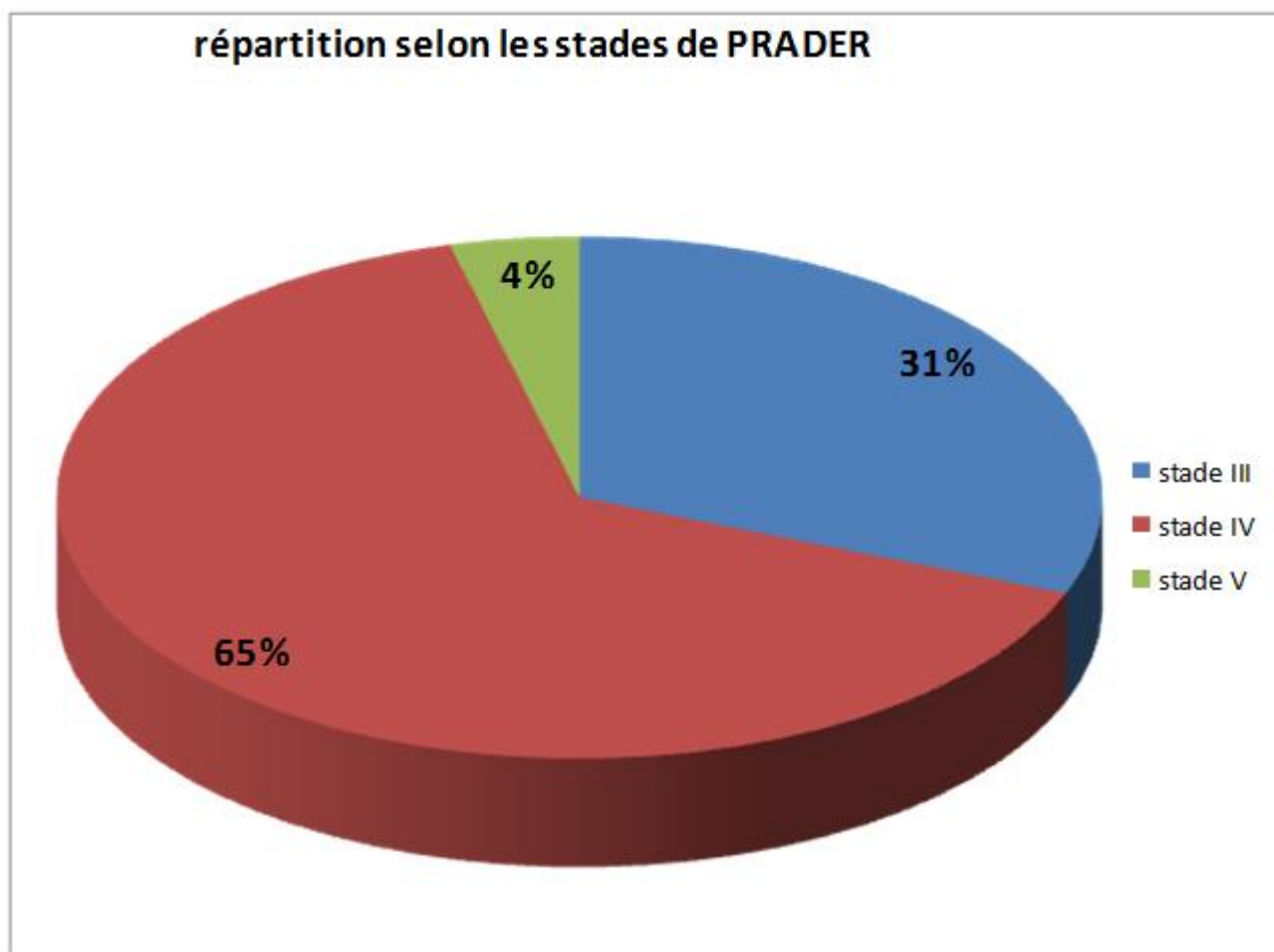


Figure 6 : répartition des malades selon les stades de PRADER.

f. Mélanodermie :

Elle a été retrouvée chez 2 malades (observations N°2 et 30), au niveau des OGE, des mamelons et de la gencive. Elle témoigne de l'hypersécrétion de l'ACTH.

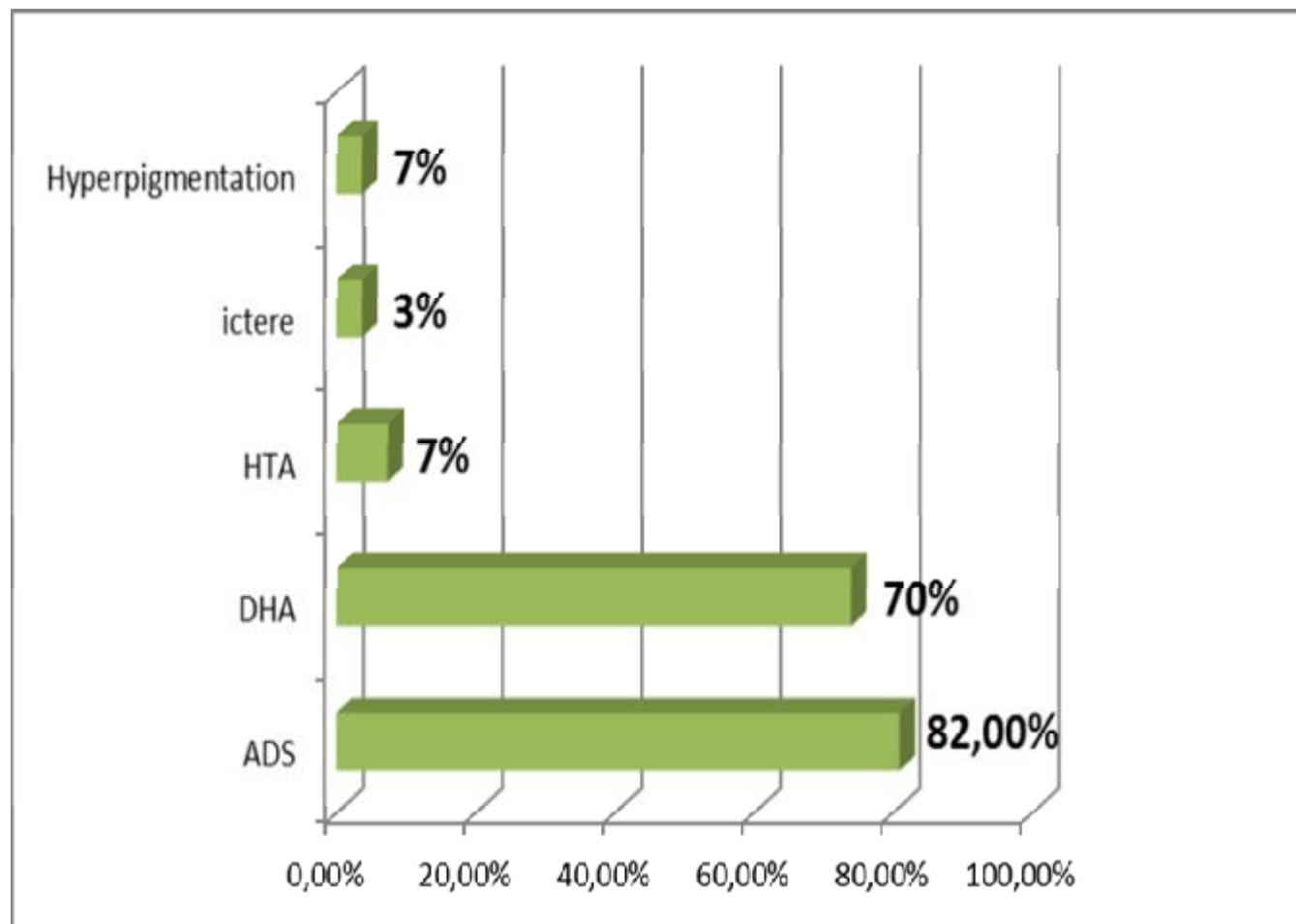


Figure 7 : histogramme récapitulatif des signes physiques trouvés à l'examen de notre série d'étude.

3.Explorations paracliniques :

a. troubles hydro électrolytiques :

On trouve une hyponatrémie chez 17 patients, soit 57% des cas et une hyperkaliémie chez 53% des enfants.

Une insuffisance rénale aiguë chez 6 patients (Observation N° 4,13,22,24,25 et 27) soit 20% des enfants. On a trouvé aussi une hypoglycémie chez 13% des patients (Observation N°4,19, 24 et 26).

L'hypernatrémie et hypokaliémie ont été retrouvés chez 2 malades (Observation N° 12 et 19) présentant ainsi 6% de notre série d'étude.

b.bilan hormonal étiologique :

-Le déficit en 21 hydroxylase a été trouvé chez 24 patients, soit 80% de notre série d'étude. Cet enzyme transforme la 17 OHP en 11 désoxycortisole ; son déficit est ainsi responsable de l'augmentation des taux de 17 hydroxyprogesterone qui varient entre 2,85 et 286ng/ml, avec une moyenne de 148ng/ml

-Le déficit en 11 β hydroxylase est retrouvé chez 3 patients (Observation N°2,12 et 19) , soit 10% de notre série de malades.

-Le déficit en 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase est trouvé chez 2 malades (Observation N°4 et 5) soit 7% des cas, responsable de valeurs élevées de DHEA.

Tableau N°5 : répartition des patients selon le déficit responsable de l'HCS

L'hormone responsable de l'HCS	Nombre de malades	En %
21 hydroxylase	24	80%
11 β hydroxylase	3	10%
3 β hydroxystéroïde déshydrogénase	2	7%

NB : le dosage hormonal n'a pas été fait chez Bilan (Observation N°21) par refus de son père.

-Testostérone :

08 patients ont bénéficié du dosage de cette hormone (Observation N° 4, 5, 11, 12, 13, 19,25 et 26) dont le taux varie entre 0,34 et 31ng/ml avec une moyenne de 8,61 ng/ml.

Le taux est élevé chez 07 patients et normal chez un seul.

Tableau N°6 : répartition des patients selon les taux de testostérone.

Observation	Sexe	Taux de testostérone	Interprétation de résultats
N° 4	Féminin	13,15 ng/ml	Taux élevé
N° 5	Féminin	2,28 ng/ml	Taux élevé
N° 11	Masculin	0,34 ng/ml	Taux normal
N° 12	Féminin	1,47 ng/ml	Taux élevé
N° 13	Féminin	4,2 ng/ml	Taux élevé
N° 19	Féminin	0,45 ng/ml	Taux élevé
N° 25	Masculin	31 ng/ml	Taux élevé
N° 26	Féminin	16 ng/ml	Taux élevé

- Δ 4-androstenedione :

Dans les 4 dosages réalisés, les taux retrouvés sont tous élevés, variant entre 0,3 et 7,6 ng/ml. (VN entre J1 et 1mois de vie est de 0,3 à 2,6ng/dl à l'âge de 9ans la VN est de $0,16 \pm 0,09$ ng/dl)

-ACTH :

Le dosage de cette hormone a montré des taux élevés, supérieurs à 1250 pg/ml pour 03 patients (observations : 4, 12 et 26)

Remarque : Valeurs de référence :

ü ACTH (matin): 10 - 60 pg/mL.

ü ACTH (soir) : 6 - 30 pg/mL.

ü Unités du laboratoire : pg/mL

-Cortisol :

Les valeurs de référence de l'examen de cortisol dans le sang est de 5 à 23 mcg/dl le matin ou 3-16 mcg/dl à la fin de la journée.

Dans notre série de malades, les dosages sont réalisés à 8h du matin chez 03 patients dont les résultats varient entre 11,8 et 18,46 microgramme/dl

-S-DHEA : (VN=0,17 à 0,3 µg/dl)

3 dosages sont réalisés (observation : 4, 5, 12) ils ont montré des taux élevés chez deux patients (observation : 5 et 12) et un taux normal chez un seul.

-FSH- LH :

Les taux de la FSH et la LH réalisés chez 3 patients (observations : 12 et 13 et 28) sont normaux. (VN<5UI/ml avant la puberté chez les deux sexes).

c. Le caryotype :

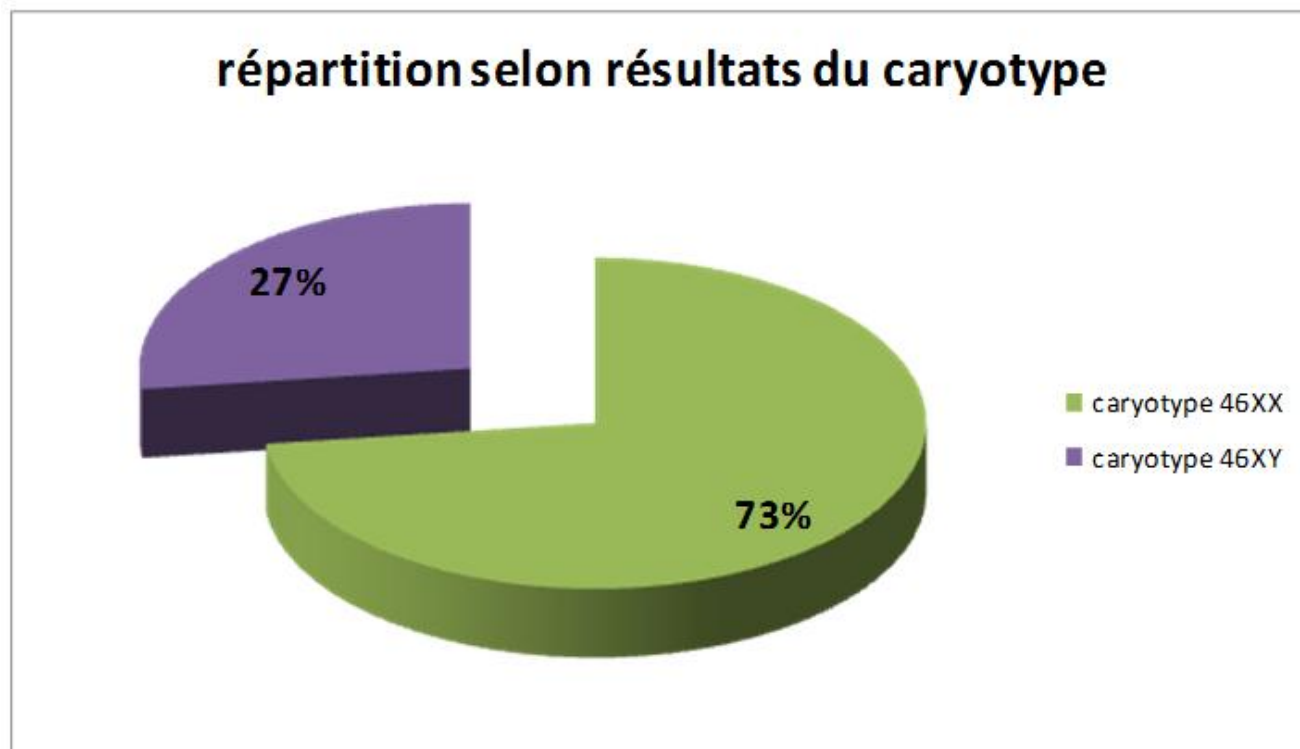


Figure 8 : répartition des malades selon leurs caryotypes.

d. imagerie :

L'échographie abdominopelvienne est réalisée chez tous les patients objectivant des organes génitaux internes chez 23 patients, soit 76% des cas.

L'IRM pelvienne est réalisée chez 3 enfants :

- ✓ Le 1^{er} cas (Observation N°3) : présence sur des coupes différentes d'un utérus, avec les 2 ovaires, et d'un urètre de type masculin (voir les figures dans la page suivante)
- ✓ Le 2^{eme} cas : urètre de type masculin, testicule droit au niveau du canal inguinal droit ; pas d'utérus ni ovaire ni testicule gauche.
- ✓ Le 3^{eme} cas : un bourgeon de l'utérus



Figure 9 : Coupe scannographique montrant une hypertrophie symétrique, globale et homogène des deux surrénales.



Figure 10 : IRM pelvienne en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin.



Figure 11 : IRM pelvienne en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires.

III. Traitement :

1. Traitement de la phase aiguë:

Trouve sa place chez les patients en décompensation (insuffisance surrénale aiguë) avec DHA, voir un collapsus cardio-vasculaire.

Dans notre série de malades, on a pu conclure les résultats suivants :

- 23 de nos patients ont bénéficié d'une réhydratation, d'une correction des troubles hydro-électrolytiques (Observations N°1,2,3,4,5,7,8,10,11,12,13,14,15,17,18,19,20,21,22,23,24,26 et 29)
- Une hormonothérapie à base d'hemisuccinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse chez tous les patients.
- Le traitement anti hypertenseur est utilisé chez 2 cas (observation N° 2 et 12), ce traitement est à base d'inhibiteur calcique (Loxen) et diurétique (Lasilix) en IV.
- La supplémentation en sodium est préconisée chez 20 patients soit 66% des malades.
- L'évolution était favorable chez tous les patients sauf chez le nourrisson (Observation N°21) qui a été hospitalisé pour ictère et DHA sur vomissement. Devant la décision contre médicale de sortie du bébé par ses parents, ce dernier est décédé dans quelque jours plus tard.

Mise en condition et TTT d'urgence :

- Prise des constantes, scope, voie d'abord en urgence
 - Aviser la réanimation
 - Prélèvements sanguins avant tout traitement chaque fois que possible sans retarder la PEC, conserver un tube (prélèvement sur EDTA, centrifugé immédiatement et mis dans un congélateur à 20°C : dosage ultérieure d'ACTH, cortisol et aldostérone).
 - ECG : signes d'hyperkaliémie.
 - Recueil des urines : diurèse, dosage du sodium sur la première miction.
- **si collapsus** : remplissage par SS9% : 10 à 20 cc/kg/30min à répéter.
 - **Réhydratation** par SG5%, SG10% si hypoglycémie, (3L/m²/j chez l'enfant, 180ml/kg/j chez le nouveau né très déshydraté 150ml/kg/j chez le nouveau né peu déshydraté.)
 - Apport du Nacl : 10 à 15meq/kg/j
 - Gluconate de calcium : 1.5 ml/kg/j
 - Pas de potassium +++

Traitement de l'hyperkaliémie menaçante (> 6.5 mmol/l)

- Kayexalate : 1 à 2 g/kg/j PO ou IR
- Gluconate de calcium 10% : 0.05ml/kg IVL
- lasilix : 1mg/kg/6h
- SB14%° : 5ml/kg/6h
- Insuline-glucose : Insuline : 10 UI d'insuline ordinaire dans 500 mL de sérum glucosé à 10 % en IV sur 1 heure (0,2 UI/kg/h avec 0,5 g de glucose/kg/h).

PH acide ou bicarbonates abaissées :

bicarbonate : 1 à 3 meq/kg sous forme de SB14%° (6ml= 1meq).

Traitement de l'hyponatrémie profonde (Na+ ≤ 125mmol/l) :

(135-Natrémie actuelle)×0.6×Poids/17=Q en g à passer en IV lente sur 24h

Hormonothérapie substitutive : en urgence

HSHC : 10 mg/kg/6h en IVD +++
OU Fludrocortisone : Syncortil : 10mg/m² IM (non disponible)

Surveillance des 12 premières heures :

- Clinique : poids, TA, FC, FR, état de conscience, état de déshydratation.
- Biologique : glycémie, Natrémie, Kaliémie, Bicarbonates.
- ECG.

Figure N° 12 : CAT aux urgences en cas ISA chez l'enfant :

2. Le traitement de fond :

L'hydrocortisone par voie orale a été préconisée chez tous les patients à la dose de 10 à 20mg/m²/jour.

La fludrocortisone est utilisée dans un seul cas (observation N°25) : (AstoninMerck 0,1mg/j importée de l'étranger).

NB: Une carte d'Addisonien est délivrée pour toute information sur les soins

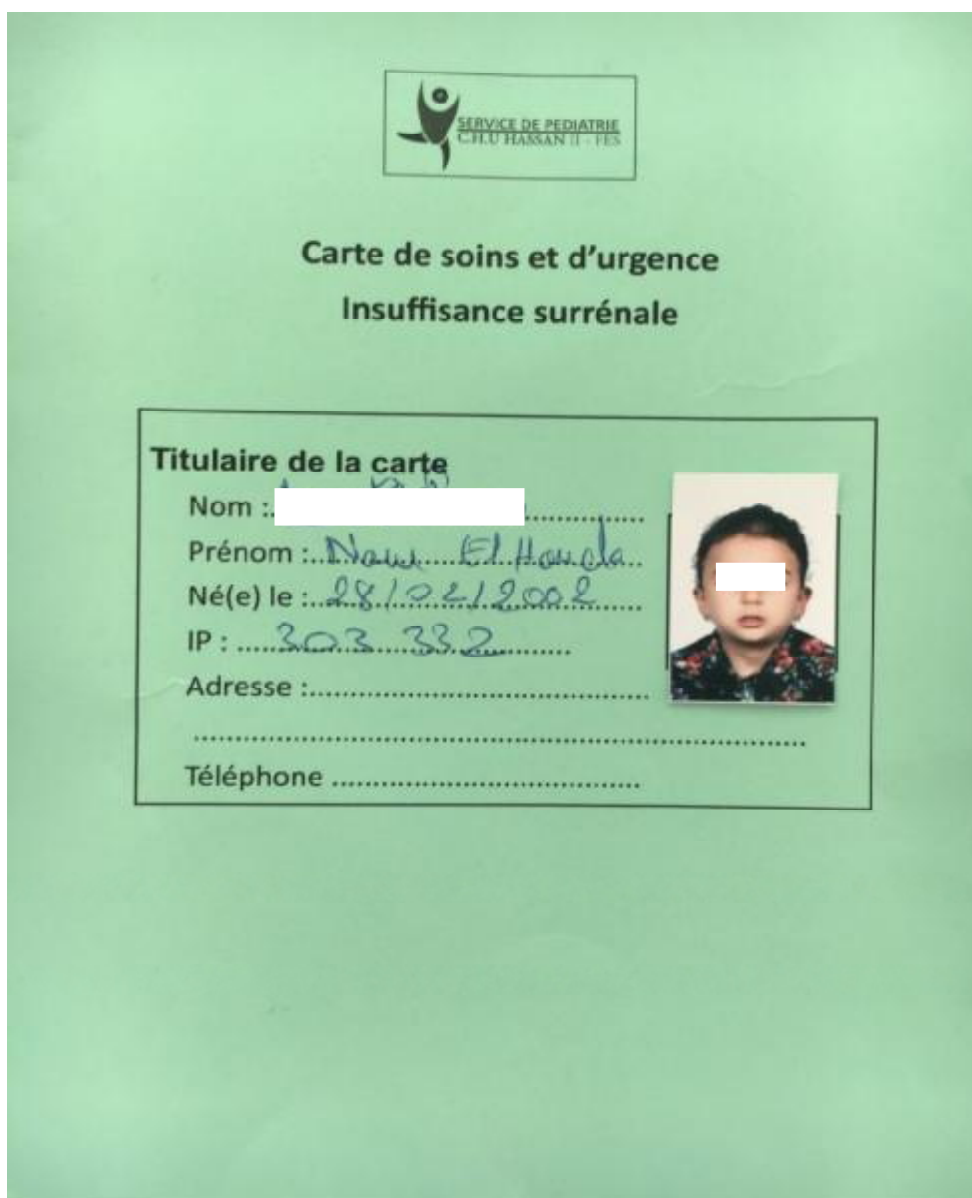


Image 1: carte de soins et d'urgence de la patiente Nour El Houada

3. Le traitement chirurgical :

La cure chirurgicale de l'anomalie de différenciation sexuelle est indiquée chez les 22 patients de caryotype 46, XX :

- Ø 10 soit 45% des malades ayant subi une intervention de féminisation (Observation N° 1, 2, 3, 4,5, 6, 7, 8, 10 et 27) avec des séances de dilatation.
- Ø 10 patients ont le rendez-vous pour la chirurgie réparatrice (Observation N° 9,14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24 et 26)
- Ø L'enfant Zakaria (observation N°13) âgée actuellement de 7ans, déclaré garçon à la naissance dont le caryotype a objectivé 46, XX refuse la chirurgie de féminisation, et ses parents proposent une hystérectomie large avant l'âge de puberté.
- Ø Les parents qui ont refusé au début la chirurgie de leur enfant Adam, sont maintenant convaincus et acceptent la féminisation.



Image 2 : photo montrant une anomalie de différenciation sexuelle chez la patiente

Aicha avant la chirurgie (observation N°4)

-image du service de néonatalogie CHU HASSAN II-Fès-

Tableau N°7 : répartition des malades bénéficiant de la cure chirurgicale selon l'âge et la date de l'intervention

Observation	Age d'intervention	Date de l'intervention
N°1	14 ans et demi	05/07/2011
N°2	14	27/04/2015
N°3	6 ans	14/01/2016
N°4	6 ans	28/06/2016
N°5	6 ans	27/09/2016
N°6	3 ans et 4 mois	18/10/2016
N°7	5 ans	04/01/2017
N°8	2 ans	04/01/2017
N°10	2ans	06/12/2016
N°27	4ans	28/04/2017

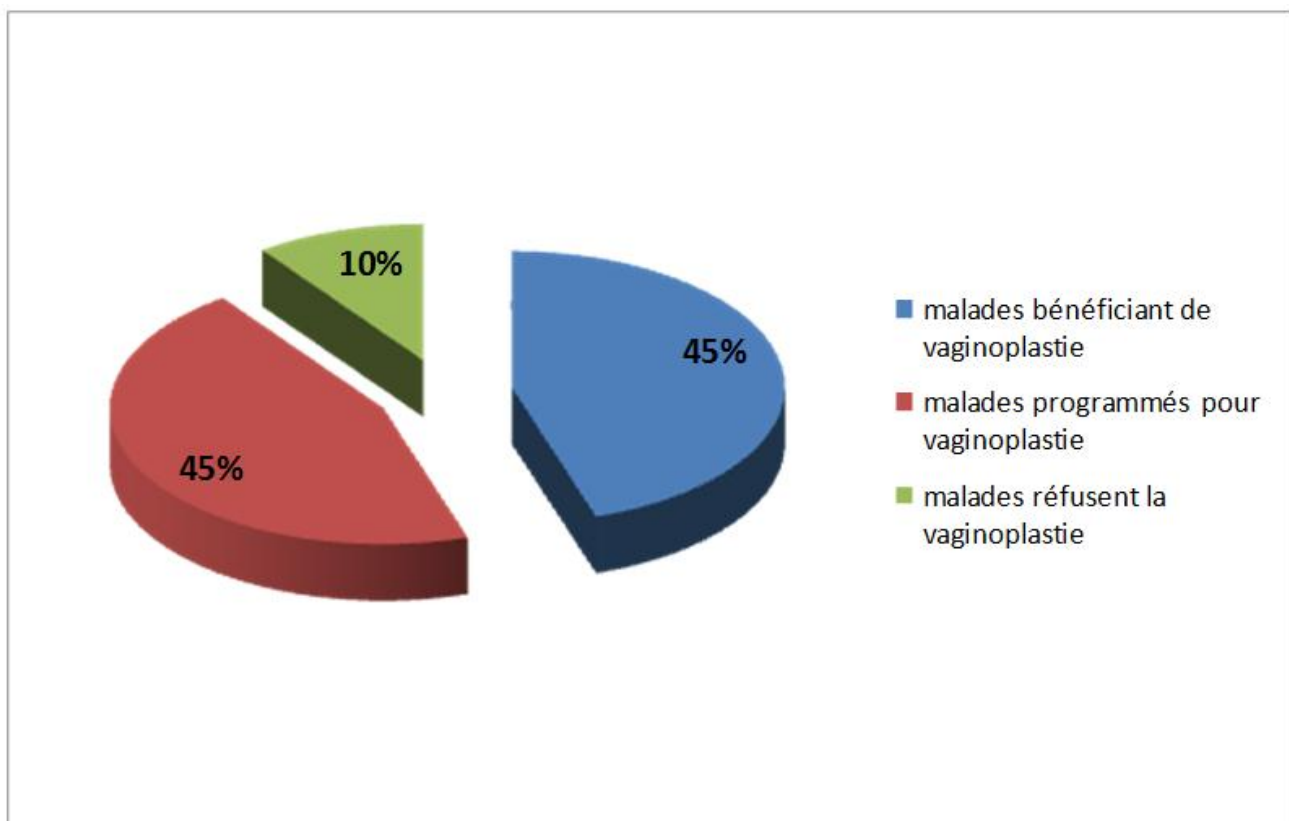


Figure 13: répartition des malades en fonction de chirurgie de Féminisation

Ci-dessous quelques images montrant les étapes de vaginoplastie chez un enfant de caryotype (46, XX) bénéficiant de chirurgie de féminisation



Image 3: montre un clitoris hypertrophié chez un enfant de caryotype 46, XX
-image du service de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II-Fès-



Image 4 : montre un clitoris hypertrophié et un seul orifice avec des grandes lèvres fusionnées en bas chez un enfant de caryotype 46, XX

-Image du service de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II-Fès



Image 5 : image montrant l'une des étapes de la vaginoplastie : Incision longitudinale sur infundibulum, l'incision en U suivant les bourrelets génitaux et la dissection des lambeaux.

-image du service de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II-Fès

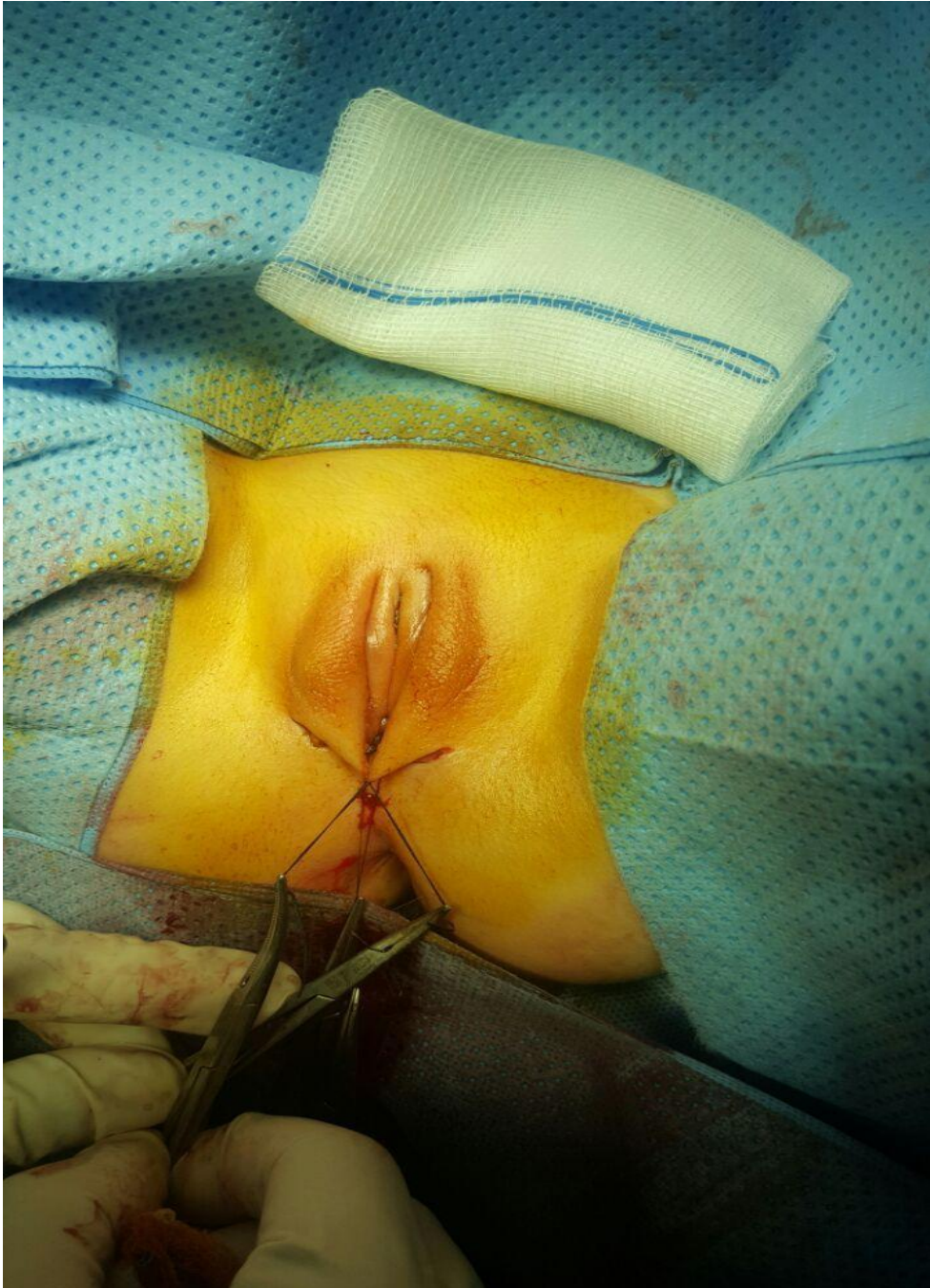


Image 6 : image montrant l'étape de la fixation des lambeaux à la peau
-image du service de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II-Fès



Images 7 : Aspect final du périnée après réduction clitoridienne et plastie des grandes lèvres.

-image du service de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II-Fès-

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
CHU HASSAN II – FÈS
HÔPITAL MÈRE-ENFANT
B.O.C

**C HASSAN II
U**

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE

SERVICE : Ch. Enfant I

NOM ET PRÉNOM : [REDACTED]

ÂGE : 14 ans

IP : 229404 **DATE DE L'INTERVENTION :** 05/07/2011

RÉSUMÉ CLINIQUE :

DIAGNOSTIC : Atrésie vaginale

TYPE D'INTERVENTION :

CHIRURGIEN : [REDACTED] **ASSISTANTS :** [REDACTED]

RÉANIMATEUR : [REDACTED]

ANESTHÉSISTE : [REDACTED]

PANSEUR : Mme [REDACTED]

DÉBUT DE L'INTERVENTION : [REDACTED] **FIN DE L'INTERVENTION :** [REDACTED]

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

- Sous AG, DD, Position gynécologique, sondage vésicale
- Incision transversale périnéale en retro vulvaire préanale
- Dissection sous cutanée
- Ouverture de l'aponévrose périnéale superficielle
- Fils de traction sur le cul de sac vaginale distal
- Dissection progressive de la paroi postérieure du vagin en le séparant et disséquant de la paroi antérieure du rectum
- Progression de la dissection permettant d'accéder au cul de sac vaginale supérieur
- Fils de traction sur le cul de sac vaginale proximal
- Ouverture de celui-ci permettant d'évacuer l'hématome 500cc
- Dissection des 2 culs de sac vaginaux, proximal et distal de façon circonférentielle, permettant de les rapprocher
- Vaginoplastie en réalisant une anastomose des 2 culs de sac en commençant par des points antérieurs au Vicryl 2/0, puis suture latéral et inférieur de la paroi postérieure sur une sonde tutrice « Foley Ch. N° 18 »
- FPPP sur une lame de Delbet
- Fixation de la sonde tutrice aux grandes lèvres.

Image 8 (Scanné) : Compte rendu opératoire de chirurgie de féminisation chez la patiente Asmae (Observation N°1)

4-Prise en charge psychologique :

La confrontation à l'annonce d'une anomalie génitale engendre un traumatisme pour l'enfant et sa famille. Ainsi, des conséquences psychiques, des pathologies de la construction du Soi, et des conséquences à la fois de la déstructuration du lien dans les relations précoces et de l'incertitude identitaire, sont diagnostiqués par les psychologues, psychiatres ou pédopsychiatres.

Dans notre série d'étude, 9 erreurs de déclaration du sexe à la naissance, ont été objectivées après les résultats du caryotype. Devant l'annonce du nouveau sexe chez nos patients, et devant les syndromes dépressifs installés, 4 malades ont consulté pour prise en charge psychologique :

Ø 3 malades ont accepté leur nouvelle identité sexuelle, et la vaginoplastie.

Ø Zakaria (observation N°13) et ses parents refusent la féminisation, et comme suit, le compte rendu de son pédopsychiatre traitant :

Compte rendu psychiatrique concernant l'enfant ██████████ 5ans, le plus jeune de sa fratrie, 2 sœurs aînées.(3,3).

Il est traité depuis sa prime enfance pour insuffisance surrénalienne. (Hydrocortisone).

Né avec une ambiguïté morphologique des organes génitaux externes il a été considéré et élevé par ses parents comme un garçon.

En 2013, le caryotype a été fait et a montré 46XX ; l'échographie pelvienne a montré des structures anatomiques évocatrices d'utérus et d'ovaires.

L'entretien avec les parents : ils ont 2 filles, ils espéraient un garçon ; ils ont élevé et toujours perçu et considéré Zakaria comme un garçon, ils décrivent ses comportements comme totalement ceux d'un garçon ; ils expliquent ses colères et son refus dès qu'ils évoquent avec lui la possibilité qu'il soit une petite fille.

Zakaria se présente comme un enfant moyennement inhibé et angoissé. Il est habillé, coiffé comme un garçon. Sa gestualité, son dessin (il se dessine comme il dessine son copain et son père), son jeu, ses intérêts ...sont ceux d'un garçon. Il refuse de dessiner une petite fille et refuse d'introduire une poupée dans son jeu, probable réaction défensive contre des propositions qui lui auraient été faites de devenir une fille. Il exprime clairement qu'il est un garçon.

L'identité sexuelle psychologique se définit par l'identité de genre et l'identité de rôle. L'identité de genre est la perception implicite et explicite qu'a le sujet de lui-même d'être masculin ou féminin. L'identité de rôle est le comportement et l'apparence masculins ou féminins que va afficher le sujet face au monde. L'identité sexuelle psychologique de Zakaria est de type masculin. L'identité psychologique sexuelle est acquise chez les enfants à l'âge de 4 ans, l'enfant se perçoit alors comme étant fille ou garçon et pense, réagit et se comporte comme tel. Une fois déterminée l'identité sexuelle est difficile à changer.

Zakaria est féminin par sa génétique et ses organes génitaux internes mais il n'en a pas conscience ; ses parents l'ont considéré et élevé comme un garçon et il se perçoit de manière implicite et explicite comme un garçon ; son identité de genre et de rôle et de fait son identité psychologique est de type masculin. Il est difficile et risqué psychologiquement de lui imposer actuellement de changer de sexe. Il est préférable actuellement de respecter son sexe psychologique masculin ; un accompagnement psychologique sera nécessaire afin de lui donner des explications adaptées à son âge sur l'ambiguïté de ses organes génitaux externes et de répondre à ses éventuelles interrogations mais aussi pour suivre son évolution psychologique. Le choix de son sexe pourra être soulevé dans quelques années et au plus tard avant son adolescence.

Docteur GHIBOUB JAMAL

Image 9 : compte rendu psychologique du patient Zakaria, rédigé par le neuropsychiatre Dr J.C.

IV. Le Suivi :

A. Médical :

1. Rythme du suivi :

Le rythme de suivi de nos patients en consultation pédiatrique spécialisée, varie entre 3 et 6 mois, avec une moyenne de 5 mois et 36 jours, en fonction de l'âge, du bilan biologique (ionogramme sanguin et fonction rénale), de l'observance thérapeutique et en fonction de la survenue des accidents de décompensation entre les 2 consultations.

Le rythme est régulier chez 26 malades, soit 86% alors qu'il est irrégulier chez 3 malades. Le patient Bilal (l'observation N°21), que ses parents ont refusé l'hospitalisation à l'âge de 21J, a été décédé dans quelques jours après sa sortie.

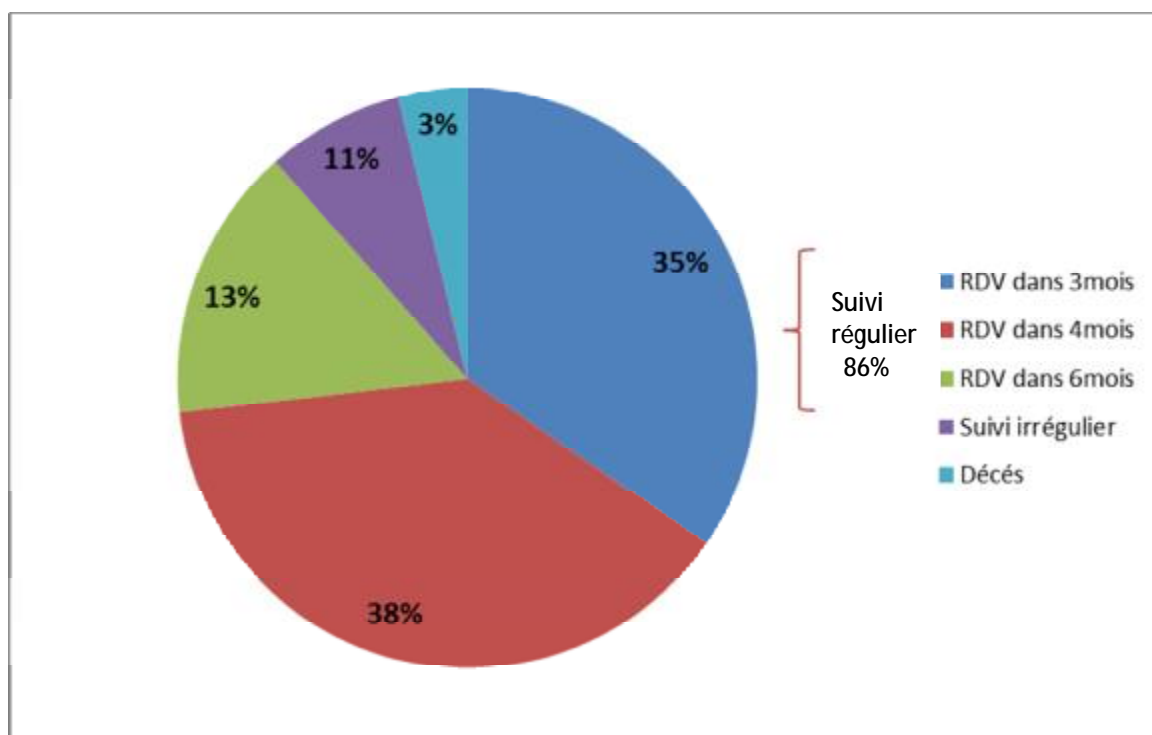


Figure 14: répartition des malades selon le rythme de suivi en consultation pédiatrique spécialisée :

2. Les anomalies de la croissance staturo-pondérale :

Dans les dernières consultations pédiatriques spécialisées, on note :

Ø Un retard staturo-pondéral chez 02 patients, soit 7% :

-Observation N°5 : -1DS pour le poids et -1DS pour la taille.

-Observation N°6 : -3DS pour le poids et -4DS pour la taille.

Ø Une croissance accélérée chez 6 patients, soit 20% :

-Observation N° 3 : +1DS pour le poids et +1,5DS pour la taille.

-Observation N° 7 : +1DS pour le poids et une taille moyenne.

-Observation N° 12: +3DS pour le poids et +3DS pour la taille.

-Observation N°17 : +2DS pour le poids et +2DS pour la taille.

-Observation N°28 :+4DS pour le poids et +4DS pour la taille.

-Observation N°30 : +3DS pour le poids et +3DS pour la taille.

Ø Une croissance staturo-pondérale moyenne pour 73 % des malades.

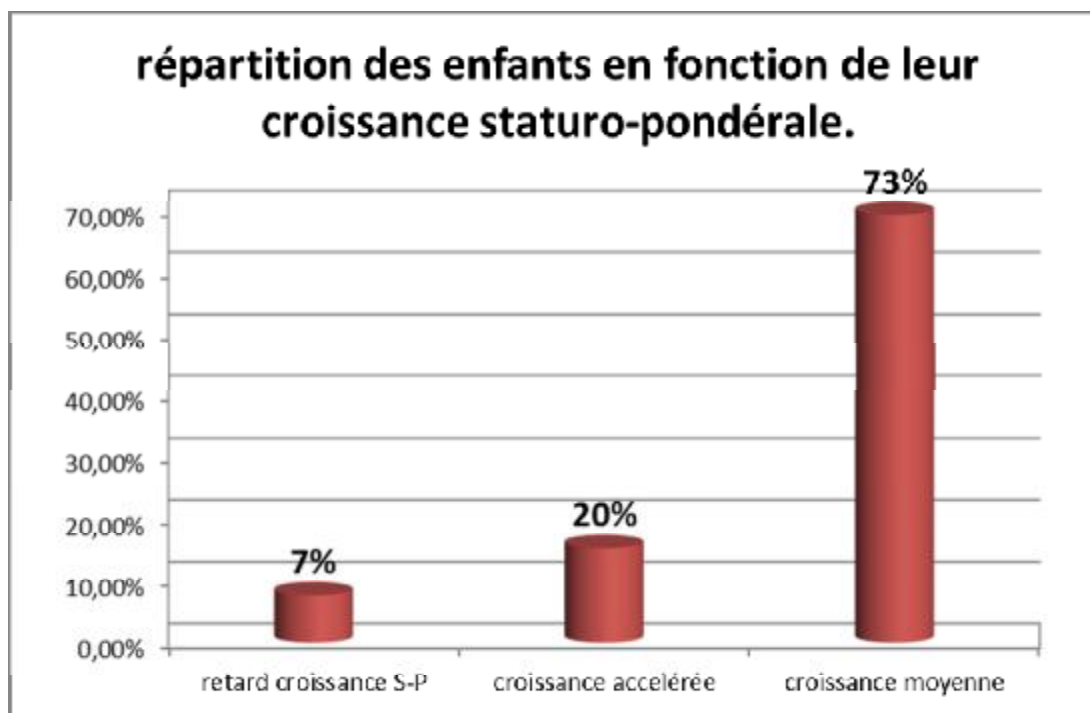


Figure 15 : répartition des malades en fonction de leur croissance staturo-pondérale.

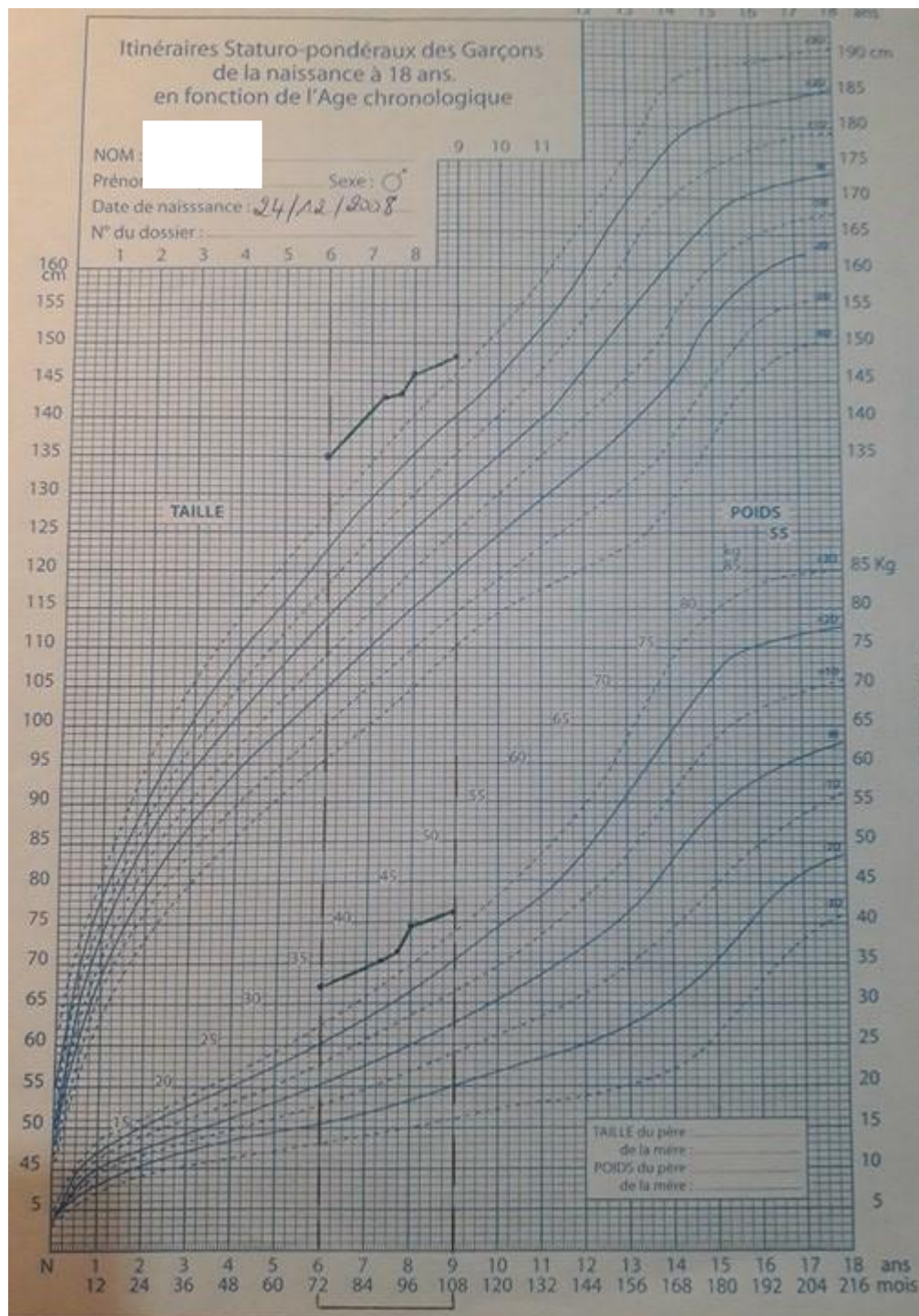


Image 10 : La Courbe de croissance statur pondérale du patient Mehdi (Observation N°30) porteur de déficit en 21-hydroxylase, montre une accélération de la croissance statur pondérale à l'âge pré-pubertaire (P+3DS, T+3DS).

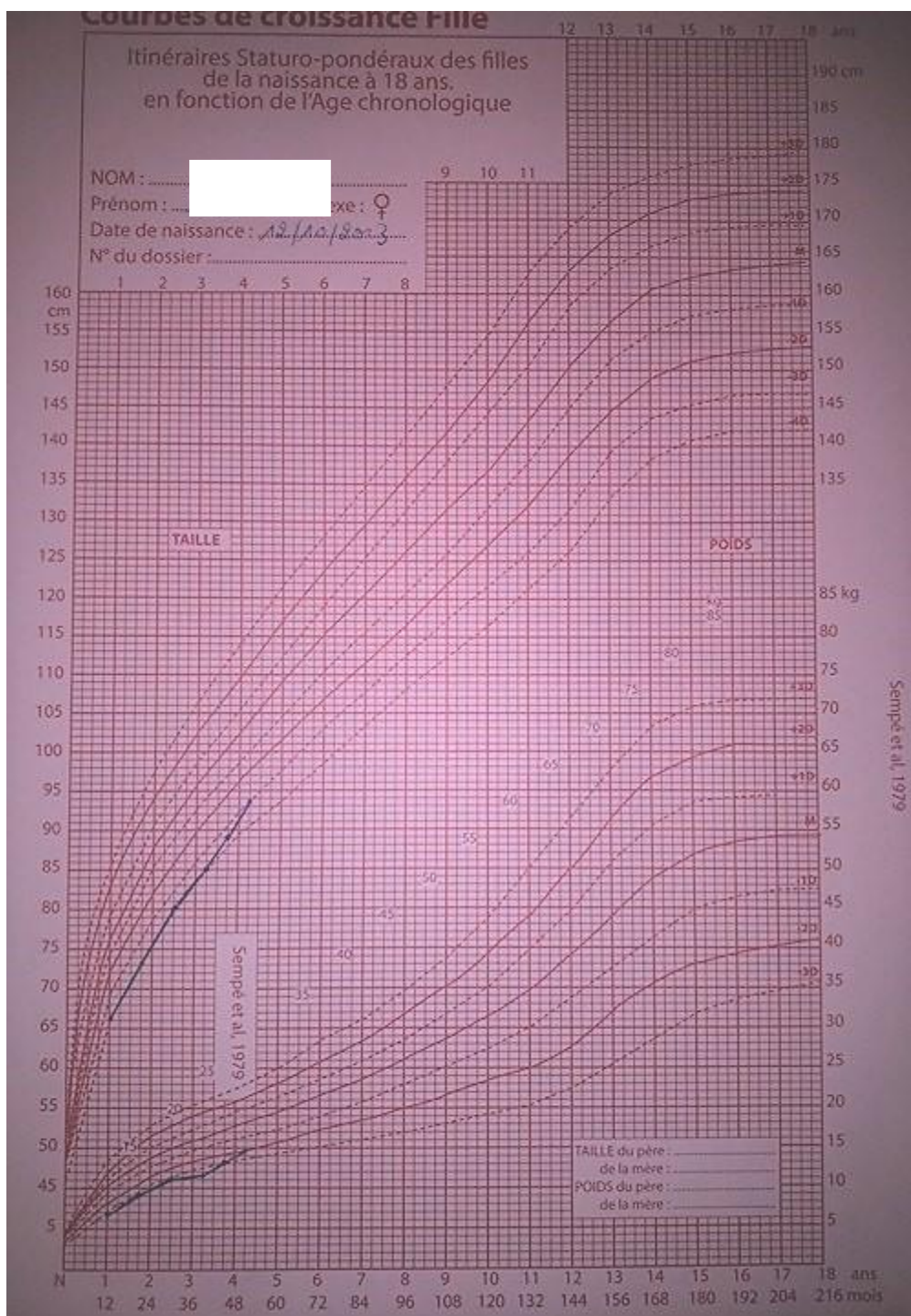


Image 11 : La courbe de croissance de la patiente Souhaila (Observation N°6) qui montre un retard de croissance staturale à -3DS et pondérale à -3D.S

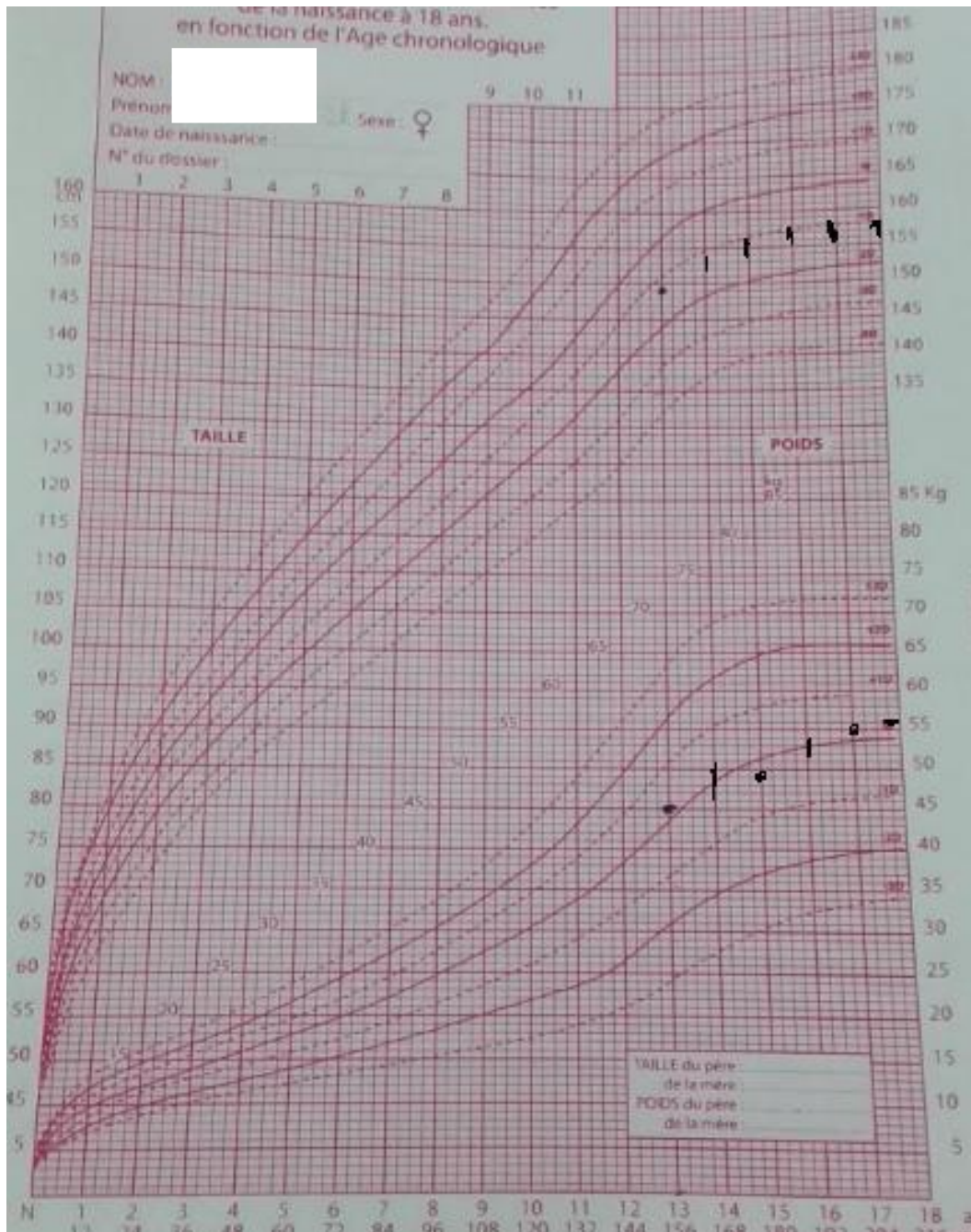


Image 12 : Le suivi de croissance staturo-pondérale de la patiente Meryem (observation N°2) âgée actuellement de 18ans, montrant une taille finale à -1DS et un poids à la moyenne des D.S.

3. Les effets secondaires du traitement :

Aucun des patients n'a présenté des anomalies en rapport avec la prise de l'hydrocortisone, lors de leur suivi médical, notamment une hypertension artérielle, un diabète secondaire à la prise médicamenteuse, une ostéoporose, un hirsutisme, des douleurs épigastriques ou un Syndrome de cushing.

4. Signes d'hyper-androgénie :

Une hyper-androgénie surrénalienne est suspectée cliniquement, devant un hirsutisme, une acné, une pilosité anormale au niveau du visage, du cou et du thorax et une virilisation des OGE avec des troubles menstruels (aménorrhée ou spanioménorrhée)

Dans notre série d'étude, la persistance de l'hypertrophie clitoridienne a été marqué chez 43% des malades (Observation N°2, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 26, 27 et 28) mis sous hydrocortisone10mg. Ils sont programmés pour cure chirurgicale.

L'enfant Meryem (Observation N°2) âgée actuellement de 18ans, présente aussi une pilosité au niveau du visage et thorax (image N°16), et une hyperpigmentation des OGE (image N°15) malgré la chirurgie de féminisation.

L'enfant Mehdi (Observation N°30) âgé actuellement de 9ans, présente une pilosité pubienne stade III selon Tanner, une discrète mélanodermie des gencives et une acné.

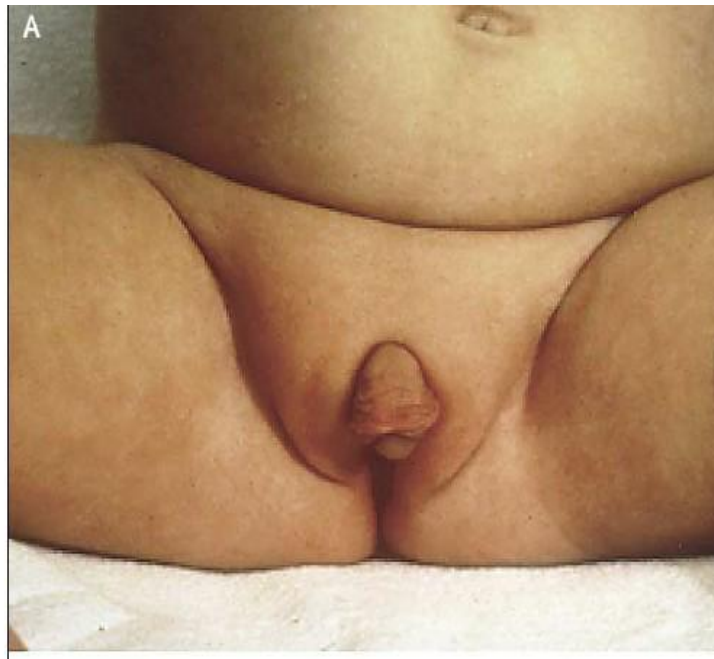


Image 13: photographie d'une petite fille présentant un clitoris hypertrophié



Image 14 : photographie de la patiente Meryem avant la chirurgie (Observation N°02) atteinte d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 11 β -hydroxylase.



Image 15 : photographie de la patiente (Observation N°02) opérée pour ADS, et qui présente toujours une hyperpigmentation des organes génitaux externes.

5. Puberté :

Les 2 malades (Observation N°1 et 2) soit seulement 7% de notre série d'étude, ont atteint l'âge de puberté :

Ø Observation N°1 : âgée actuellement de 20ans. Perdue de vue à l'âge de 13ans.

Ø Observation N°2 : âgée actuellement de 18ans. Puberté induite par des oestrogènes, avec des cycles menstruels irréguliers, développement des seins classé stade I selon Tanner (Pas de seins, élévation éventuelle du mamelon et aréole petite et plate), et pilosité pubienne classé stade IV selon Tanner (pilosité plus dense).



Image 16 et 17 : montrent des caractères sexuelles secondaires incomplets chez la patiente Meryem (Observation N°2) âgée actuellement de 18ans : développement des seins classé stade I, et pilosité pubienne classé stade IV selon Tanner.

6. Accidents de décompensation :

Seulement, 6 cas (Observation N°18, 19, 20, 23,28 et 30) qui n'ont pas présenté des accidents de décompensation. Tandis que 80% des malades ont présenté des épisodes de décompensation, secondaire soit à un arrêt du traitement aigue, une fièvre, une infection, un jeun prolongé ou à un régime désodé. Le nombre de décompensation varie entre 1 et 5 avec une moyenne de 1,36/an.

7. Hospitalisations :

Dans notre série d'étude, 6 patients (Observation N°3, 6, 12, 17, 22 et 27) soit 20% des malades ont nécessité une hospitalisation pour traitement d'urgence et relais par un traitement substitutif oral lors de la normalisation clinique et biologique.

B. Suivi chirurgical :

1. Le rythme de suivi :

Selon les chirurgiens pédiatriques, le rythme de consultations varie entre 1 et 3 mois après la chirurgie, en fonction des besoins de réalisation de dilatations vaginales qui sont particulièrement mal acceptées chez l'enfant.

2. résultats chirurgicaux :

La vie sexuelle en période d'activité génitale et les conséquences psychologiques qui sont liées à la chirurgie de féminisation, sont les vrais problèmes posés par les résultats de cette chirurgie.

Dans notre expérience, 10 malades ont bénéficié d'une chirurgie de féminisation avec des résultats à distance présentés sur l'histogramme en dessous :

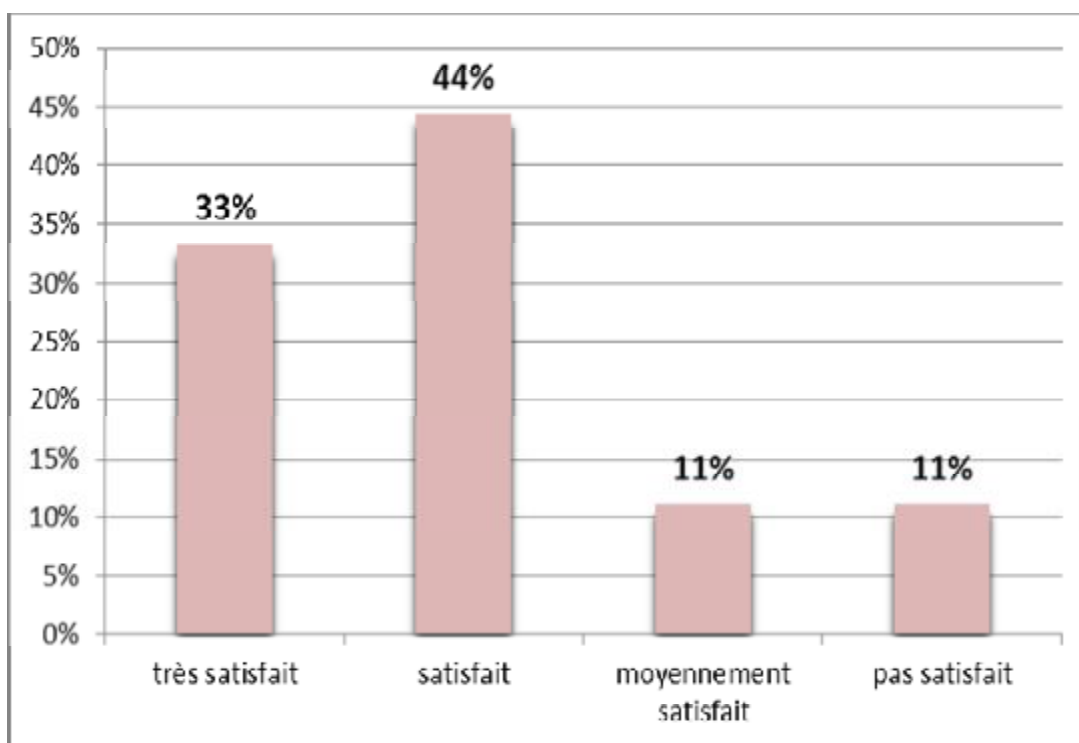


Figure 16 : répartition des résultats chirurgicaux selon la satisfaction des parents.



Image 18 : Résultat final de la chirurgie de féminisation chez Khaoula (Observation N°10) âgée actuellement de 4 ans et demi.



Image 19 : Résultat final de la chirurgie de féminisation chez l'enfant A.B

3. dilatations :

Les patients qui ont bénéficiés de la chirurgie de féminisation ont recours à des séances de dilatation vaginale chaque 6 mois.

MINISTÈRE DE LA SANTE
CHU HASSAN II – FÈS
HÔPITAL MÈRE-ENFANT
B.O.C

**C
HASSAN II
U**

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE

SERVICE : Ch. Enfant I
NOM ET PRÉNOM [REDACTED]
ÂGE : 14 ans ½
IP : 229404 DATE DE L'INTERVENTION : 20/12/2011
RÉSUMÉ CLINIQUE :
DIAGNOSTIC : Vaginoplastie
TYPE D'INTERVENTION :
CHIRURGIEN : [REDACTED] ASSISTANTS : [REDACTED]
RÉANIMATEUR [REDACTED]
ANESTHÉSISTE [REDACTED]
PANSEUR : M Anouar
DÉBUT DE L'INTERVENTION : FIN DE L'INTERVENTION :
COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

- Sous AG, position gynécologique
- Dilatation jusqu'à la bougie n°13
- Réalisation d'une incision longitudinale sur le manchon fibreux à 6h00
- Suture transversale par des points séparés au vicryl 4/0
- Toilette au sérum salé 9‰ bétadiné
- Mise en place d'une sonde vésicale 18 dans la cavité vaginale.

Image 20 : CRO d'une séance de dilatation chez la patiente Asmae, faite 5mois après la chirurgie de féminisation.

C. Suivi psychologique :

a. Estime de soi :

En quoi l'enfant se sent-il capable ? Sait-il reconnaître ses succès ?

A-t-il un réseau d'amis développé ?

Quelle responsabilité assure-t-il dans la maison ?

b. Relations sociales :

Est-ce que l'enfant a des amis ? Oui Non

Est-ce qu'il est mis à l'écart à l'école ou à la maison par ses frères et sœurs ?

c. Scolarité :

Est-ce que l'enfant va à l'école ?

Comment sont ses résultats scolaires ?

Très bon Bon Moyen Médiocre

d. Vie socio professionnelle des Parents :

Est-ce que la maladie a un retentissement sur la vie des parents ?

Oui non

Après avoir posé ces questions aux enfants et ses parents, on a pu conclure les résultats suivant :

Ø 61% des enfants ont une bonne estime de soi, avec des projets à l'avenir. La majorité est scolarisée avec des résultats moyens. Ils participent aux jeux collectifs (Volley, football) avec une bonne insertion familiale.

Ø 11% des mamans qui ont 3 filles atteintes de l'HCS (Observation N°1,2 et 7) installent un syndrome dépressif, des problèmes conjugaux entre les parents, plus de coopération par le père, plus de traitement, plus de bilan à cause du cout de la maladie.

Ø Le patient Zakaria, de caryotype (46, XX) refusant la chirurgie de féminisation, a une bonne estime de soi avec de bons résultats scolaire. Cet enfant a été suivi chez un pédopsychiatre pour lui convaincre qu'il est du

sexe féminin sur des épreuves génétiques. (Voir le rapport du psychiatre dans la partie PEC psychologique). Enfin, les parents ont décidés de déménager et de changer la ville.

Ø La maman de la patiente Meryem âgée actuellement de 18ans n'arrive pas à amener sa fille au bain maure à cause des signes d'hyper-androgénie à type d'hirsutisme, pilosité thoracique et les caractères sexuels secondaires incomplets ; essentiellement l'absence d'hypertrophie mammaire.

D. Suivi biologique :

Un bilan biologique fait d'un ionogramme sanguin (kaliémie, natrémie, glycémie) est demandé chez tous les malades, selon le rythme de consultation qui varie de 3 à 6mois ; et d'un bilan hormonal notamment la 17-OHP, testostérone, $\Delta 4$ -androstenedione est demandé une fois/an.

Un bilan phosphocalcique est demandé à la recherche des effets indésirables du traitement.

E. Suivi du traitement :

Durant les consultations nous surveillons l'adhésion au traitement; nous recherchons des signes de maladies intercurrentes ou de décompensation pour les traiter. Nous insistons sur les parents pour le doublement des doses d'HC en cas de fièvre ou d'infection intercurrente.

Lors des consultations, nous adaptons les autres traitements, comme les antihypertenseurs chez les enfants porteurs d'un déficit par 11β hydroxylase. Chez la patiente (l'observation N°2) âgée actuellement de 18ans, atteinte d'hirsutisme et qui ne présente pas d'hypertrophie mammaire nous avons eu recours au traitement par œstrogène et au Laser

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 défini 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 17 : l'anatomiste napolitain Luigi Decrechio (1832-1894) qui a décrit pour la première fois l'hyperplasie congénitales des surrénales [11]

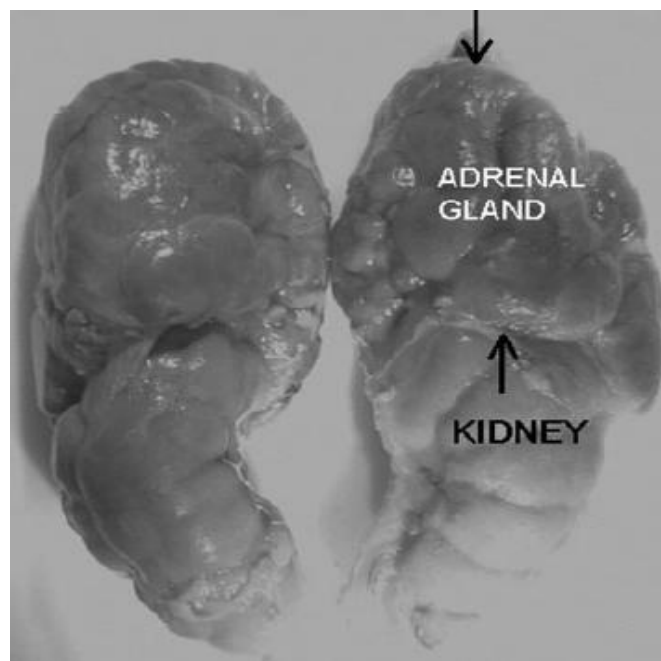


Figure 18 : deux surrénales augmentées de volume [12]

II. Rappel anatomo-physiologique :

1. La glande surrénale [13] :

Les glandes surrénales sont les plus vitales des glandes endocrines. Seules productrices des hormones de rétention du sel, elles contribuent à la conservation de l'eau. Elles ont un rôle fondamental dans la régulation tensionnelle, les métabolismes, l'adaptation au stress. Elles sont constituées de la cortico- et de la médullosurrénale. D'une part, la corticosurrénale est responsable de la production des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes et des sexocorticoïdes au sein de trois zones glomérulée, fasciculée et réticulée. D'autre part, la médullosurrénale participe à la production des catécholamines (figure 19). Embryologiquement, l'origine des glandes surrénales est double: mésoblastique pour la corticosurrénale et ectoblastique pour la médullosurrénale

Anatomiquement, les glandes surrénales constituent deux petites glandes jaunâtres de 6 à 10 g, lobulées et aplaties, fixées dans la loge fibreuse périrénale. La vascularisation artérielle est assurée par trois pédicules issus de la diaphragmatique inférieure, de l'aorte et de l'artère rénale. Les veines ne sont pas satellites des artères : la veine surrénale gauche se jette dans la veine rénale, celle de la surrénale droite directement dans la veine cave inférieure.

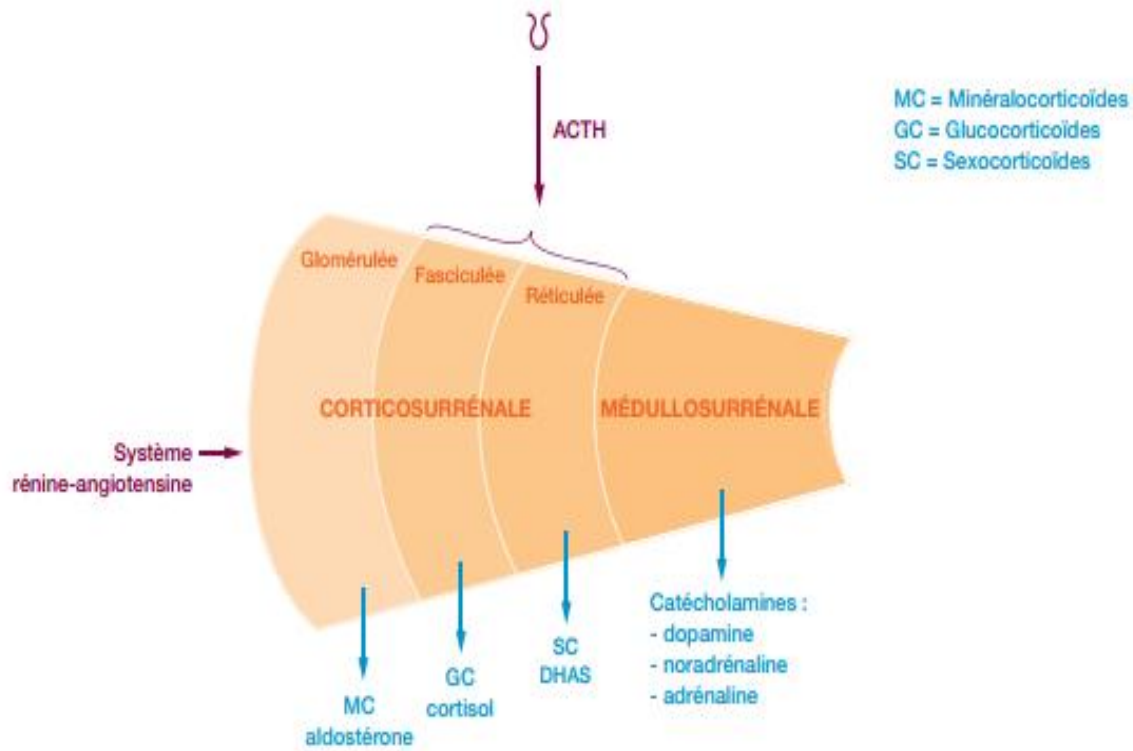


Figure 19 : Organisation fonctionnelle de la surrénale.

2. Histologie : [14]

A plus fort grossissement, on peut voir les trois zones histologiques du cortex surrénalien, leur dénomination reflétant l'architecture des cellules sécrétoires :

§ La zone glomérulée, située sous la capsule, est constituée de cellules groupées en amas arrondis.

§ La zone intermédiaire ou fasciculée est organisée en cordons parallèles de cellules glandulaires disposées perpendiculairement à la capsule.

§ La zone réticulée, adjacente à la médulla, est faite de nombreuses cellules de petite taille, tassées, formant des réseaux irréguliers.

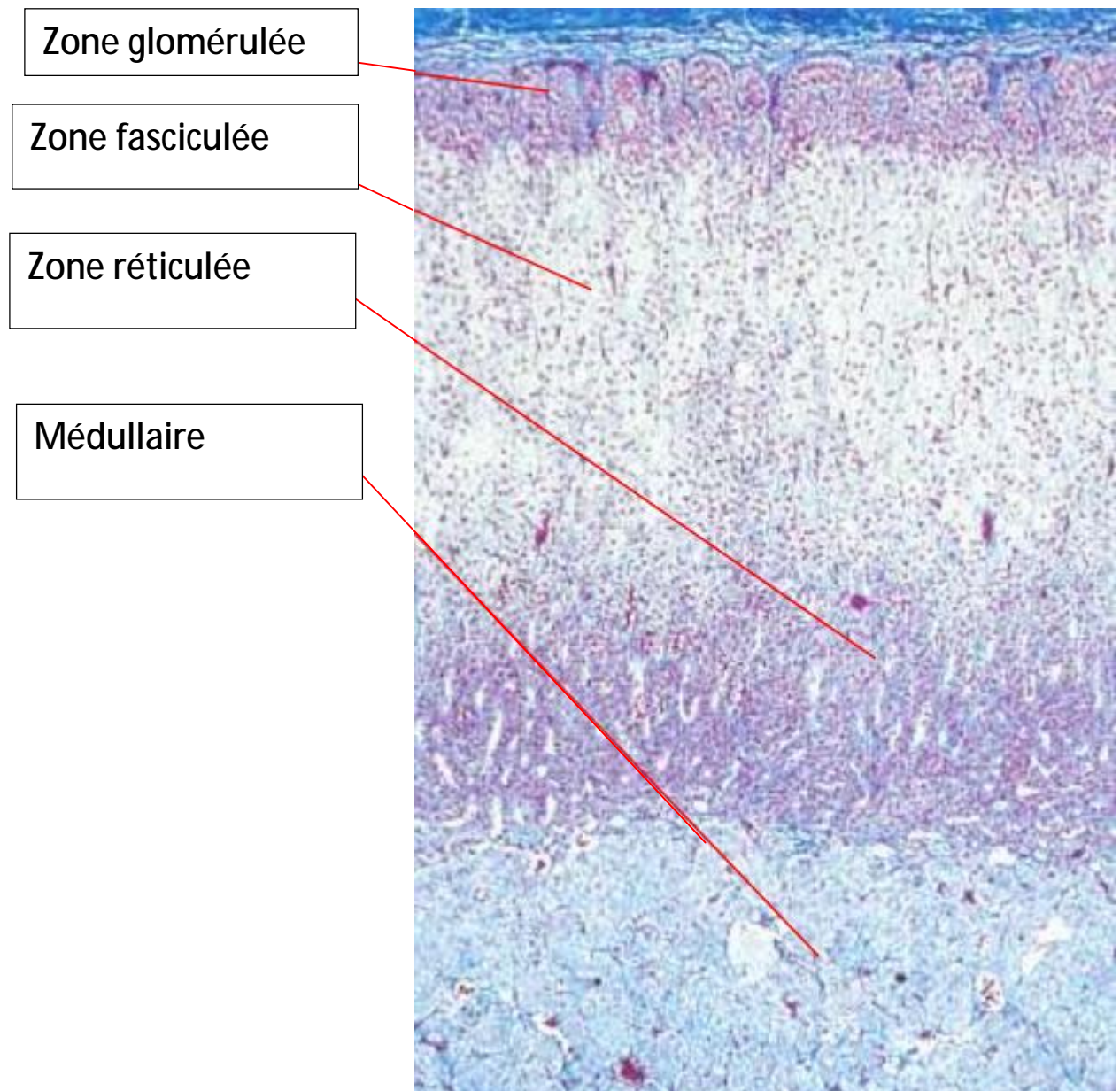
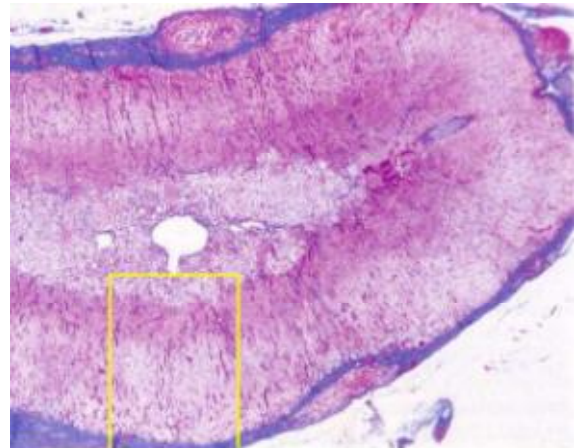


Figure 20 : organisation histologique de la glande surrénale

3. Physiologie de la stéroïdogénèse des hormones surrénaliennes

[13] :

Le précurseur commun à tous les stéroïdes est le cholestérol. Il est directement synthétisé par la surrénale ou puisé dans le sang circulant.

L'étape limitante de la biosynthèse est constituée par la production de la Δ -5-prégnénolone qui constitue la plaque tournante de la synthèse des diverses hormones de la corticosurrénale :

3-1. Synthèse des minéralocorticoïdes :

A partir de la Δ -5-prégnénolone, s'exerce l'influence de la 3β -hydroxy-stéroïde-deshydrogénase, de la 21-hydroxylase et de la 11β -hydroxylase : on est conduit à partir de la progestérone vers les minéralocorticoïdes rétentionnistes en eau et en sel. Les minéralocorticoïdes comprennent la désocorticostérone (DOC), la corticostérone, enfin l'aldostérone formée sous l'influence d'une 18-aldolase, spécifiquement produite par la zone glomérulée et comportant une 18-hydroxylase, puis une 18-hydroxy-déshydrogénase.

3-2. Synthèse des glucocorticoïdes :

A partir de la Δ -4-prégnénolone s'exerce l'influence d'une $17-\alpha$ -hydroxylase : on est alors conduit vers la production d'une part des glucocorticoïdes, d'autre part des sexocorticoïdes. :

Pour la synthèse des glucocorticoïdes, après l'influence de la $17-\alpha$ -hydroxylase interviennent dans la fasciculée à nouveau la 3β -hydroxy-stéroïde-deshydrogénase, la 21-hydroxylase et la 11β -hydroxylase assurant la production de la 17-hydroxyprégnénolone, de la 17-hydroxy-progestérone et du désocorticol, puis du cortisol. Le cortisol est une hormone puissante à effet glucocorticoïde mais aussi minéralocorticoïde. Il s'équilibre avec la cortisone, douée d'une plus faible

activité grâce à la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase présente dans la corticosurrénale, mais aussi le foie.

3-3. Synthèse des stéroïdes sexuels surrénaliens :

La synthèse des sexocorticoïdes au sein de la réticulée requiert la rupture de la chaîne latérale à partir de la 17-hydroxyprégnénolone et la 17-hydroxyprogesterone grâce à une desmolase (C17-C20). Elle permet la formation de la déhydroépiandrostérone (DHEA), hormone sans récepteur spécifique, mais susceptible de s'activer en androgènes (androstènedione et testostérone), puis en estrogènes

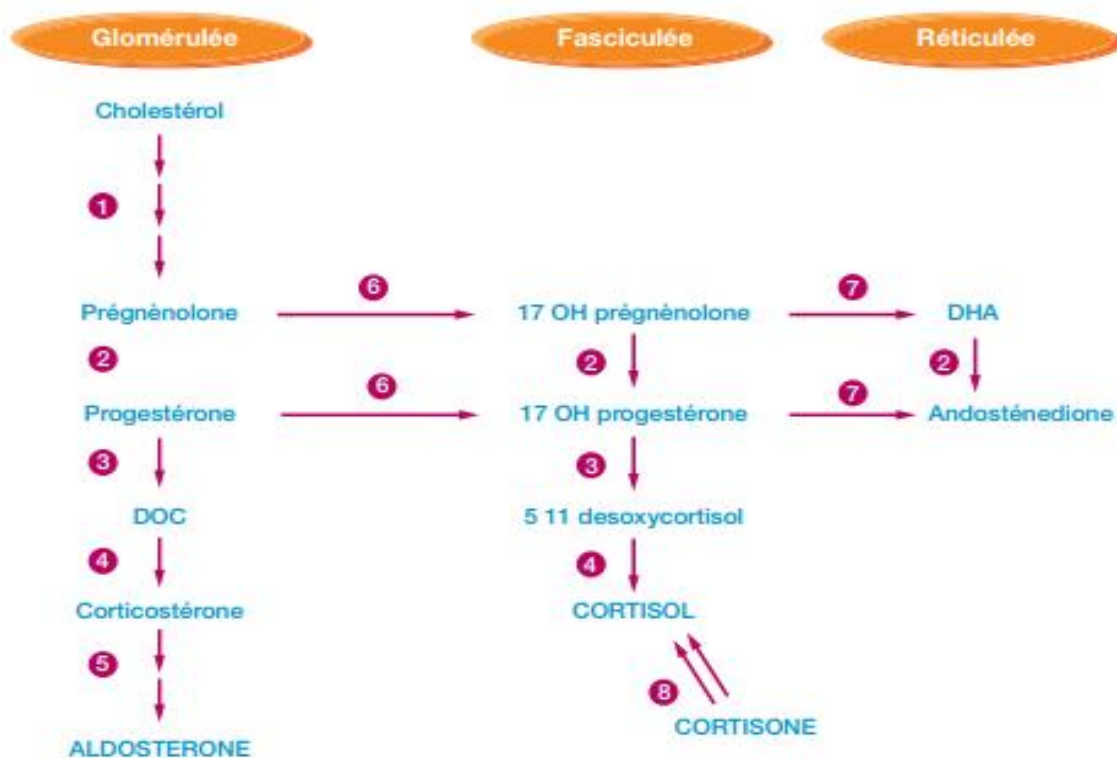


Figure 21 : Biosynthèse des hormones corticosurrénales. 1. 20-22 OHase, 20-22 desmolase; 2. 3 β OH déshydrogénase; 3. 21 OHase; 4. 11 β OHase; 5. 18 aldolase; 6. 17 α OHase; 7. 17-20 desmolase; 8. 11 β OH-stéroïde déshydrogénase.

4. Rôles des stéroïdes surrénaliens : [13]

4.1. Rôle des glucocorticoïdes :

L'effet des glucocorticoïdes est fondamentalement catabolisant.

Au niveau des tissus extra-hépatiques, notamment du muscle, le cortisol bloque la pénétration intracellulaire des acides aminés.

Ils sont utilisés au niveau du foie pour la néoglucogénèse.

L'effet hyperglycémiant des glucocorticoïdes s'explique par l'augmentation de la néoglucogénèse hépatique aussi par l'augmentation de la glycogénolyse, enfin par une diminution de la pénétration cellulaire du glucose.

Une même dualité existe sur le métabolisme lipidique. D'une part, le cortisol contribue à la lipolyse et entrave la lipogénèse du fait de la réduction de la disponibilité cellulaire en glucose. D'autre part, l'action de l'insuline s'oppose à cet effet catabolisant des glucocorticoïdes avec des sites d'action différents.

L'effet catabolisant s'exerce dramatiquement sur l'os dont le remodelage osseux est accru. Cet effet est d'autant plus évident que les glucocorticoïdes s'opposent à l'absorption intestinale du calcium, négativent la balance calcique, favorisent le défreinage de la parathormone, et déterminent une situation d'hyperparathyroïdisme secondaire.

Sur le métabolisme hydro-ionique, le cortisol accroît la filtration glomérulaire.

D'autres effets sont observés : démarginisation des leucocytes favorisant l'hyperleucocytose et l'augmentation des neutrophiles; lymphopénie relative et absolue ; effet anti-inflammatoire et dépresseur de la production d'anticorps, des réactions d'hypersensibilité retardée et allergiques ; effet excitateur sur les activités cérébrales et psychiques ; et l'altération des propriétés protectrices du mucus gastrique contribuant aux ulcères gastroduodénaux.

4.2. Rôle des minéralocorticoïdes

Elle est le fait de l'aldostérone, mais aussi de ses précurseurs, surtout de la désoxycorticostérone (DOC). Ces hormones constituent un facteur de rétention du sodium.

L'effet de rétention sodée des minéralocorticoïdes s'exerce au niveau du tubule rénal, plus accessoirement de l'intestin, des glandes salivaires, sudoripares, et du muscle.

L'aldostérone contribue à la rétention sodée et à l'augmentation des liquides extracellulaires, à l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et à l'acidose urinaire.

La sécrétion de l'aldostérone est dépendante du potassium : l'hypokaliémie freine la production d'aldostérone, l'hyperkaliémie la stimule.

4.3. Rôles des androgènes surrénaliens :

Les androgènes sont des hormones sexuelles « mâles », qui jouent un rôle dans le développement des organes génitaux. Ils sont présents chez toutes les filles et les garçons, mais en quantité bien plus importante chez ces derniers. Produits par les surrénales, les androgènes sont également sécrétés par les testicules ou les ovaires. Chez les fœtus mâles, les androgènes permettent le développement des organes génitaux durant les premières semaines de vie fœtale. Chez les fœtus de sexe féminin atteints d'HCS, l'excès d'androgènes cause une virilisation de l'apparence des organes génitaux. De plus, le taux élevé d'androgènes durant l'enfance peut mener à une croissance trop rapide en bas âge et à un arrêt prématuré de la croissance ensuite. Ce sont aussi les androgènes en excès qui déclenchent la puberté trop tôt et les différentes transformations physiques dès le jeune âge, comme l'excès de pilosité, l'acné, etc.

III. Classification : [15]

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 déficiente, 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 la 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 di nucléotide phosphate (NADPH) aux enzymes P450C17, P450C21 et à l'aromatase nécessaire à leur fonction.

IV. Physiopathologie : [16] [17] [18] [19] [20]

1. Déficit en cortisol :

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol. Un défaut de synthèse de cortisol 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 CRH et de l'ACTH. La carence en cortisol est à l'origine de la levée du rétrocontrôle négatif hypothalamo-hypophysaire, 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 hydro électrolytique en agissant sur la rétention hydro sodée 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 hydroxy-progestérone 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 (46, XY) ; les fœtus de sexe féminin (46, XX) 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 OGE.

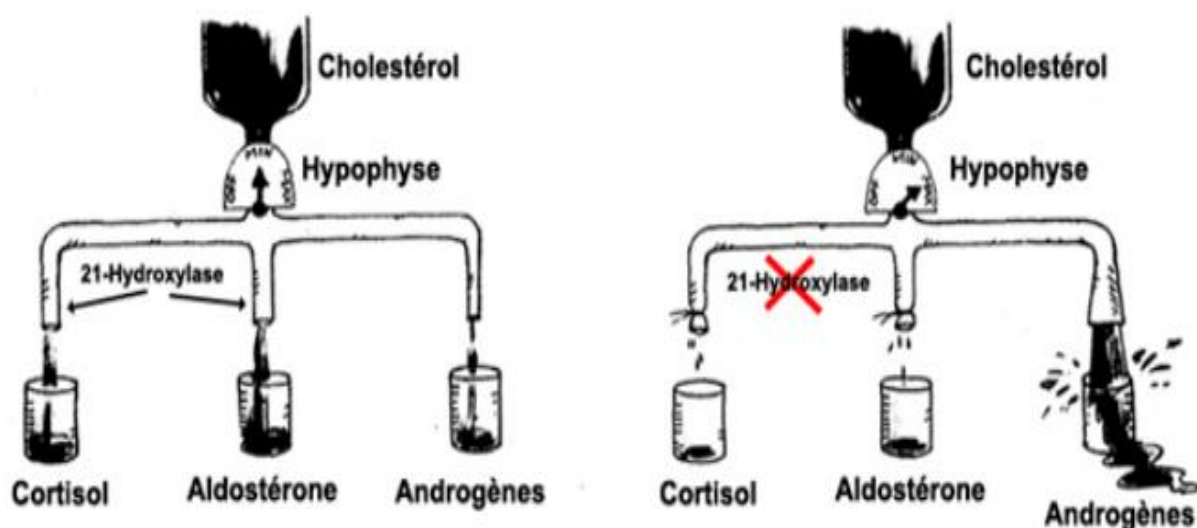


Figure 22 : Sur cette figure, la « matière première » (le cholestérol) est représentée par de l'eau dans un réservoir. Dans les glandes surrénales normales (à gauche), le cholestérol est transformé par différents composés, appelés enzymes, en cortisol, en aldostérone, et en androgènes. La 21-hydroxylase permet de fabriquer le cortisol et l'aldostérone, tandis que les androgènes sont produits par une autre enzyme. [2]

V. Epidémiologie :

1. Prévalence :

La prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénaux est d'une personne sur 15 000 environ pour l'une des formes de la maladie, dite « classique » avec des variations en fonction des ethnies. Il touche particulièrement les yupik esquimaux. Pour la forme dite non classique, la prévalence est de 1‰ de la population générale avec variation en fonction des ethnies. Certaines populations sont plus touchées, comme les personnes d'origine juive ashkénaze, hispanique ou italienne [2]. En Europe, la prévalence estimée de l'HCS est de 10.0 pour 100 000 personnes, de 6.7 pour 100 000 à la naissance et l'incidence de 13.35 pour 100 000 [21]. Les taux ne sont pas homogènes selon les pays : la prévalence reportée des résultats positifs pour l'HCS varie de 1/4800 pour la Pologne (soit un taux de 20,833 pour 100 000) à 1/30.000 pour l'Italie (3,333 pour 100 000) [22].

Au Maroc, et vue l'absence de programme national de dépistage, la prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales n'est pas encore connue.

2. L'âge :

Dans les pays développés, le diagnostic se fait aux premiers jours de vie grâce au dépistage néonatal (au 3eme jour de vie). Dans notre série d'étude, l'âge moyen au moment du diagnostic ne dépassait pas les 2 premiers mois de vie pour 19 malades, alors qu'il varie entre 4 mois et 4ans pour les 11 autres malades. Selon Sallahi [24], l'âge moyen de diagnostic est de 7 mois pour les filles et 18,5 mois pour les garçons. Selon Amri [25], l'âge moyen de diagnostic est de 20 mois pour les filles et 18 mois pour les garçons. L'âge de diagnostic est très précoce dans notre série par rapport aux séries de comparaison.

Tableau N°8 : Age moyen de diagnostic selon différentes séries

Auteurs	Age moyen du diagnostic selon le sexe		Age moyen du diagnostic (en mois)
	Féminin	masculin	
Amri [25]	20	18	19
Sallahi [24]	7	18,5	12,75
Notre série	-	-	4

3. Sexe ratio :

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 [23]. Dans notre série d'étude le sexe ratio F/H est de 2,75.

4. Consanguinité et cas similaires :

Dans notre série d'étude, 17 patients ont la notion de consanguinité parentale, soit un taux de 56%, avec 26% des cas similaires dans la famille.

Pour Ftouhi [27], la consanguinité est retrouvée dans 62% des cas, il y avait 48% de cas similaire dans la famille. Pour Sallahi [24], la consanguinité est retrouvée dans 50% des cas, avec 16% de cas familiaux. Selon ABBADI [26], la consanguinité représente 31 %, avec 30% de cas similaire dans la famille.

Tableau N°9 : consanguinité et cas similaires selon différentes séries

Auteurs	Taux de consanguinité	Cas similaires dans la famille
Ftouhi [27]	62%	48%
Sallahi [24]	50%	16%
Abbadi [26]	31%	30%
Notre série	56%	26%

Le taux de consanguinité dépasse la moitié des cas étudiés dans les différentes séries, mis à part la série d'Abbadi. Le taux des cas similaires dans les différentes séries reste faible par rapport aux taux de consanguinité.

5. Sexe déclaré et génotype :

Lorsque l'enfant paraît, c'est la première question : fille ou garçon ? Pourtant, une fois sur quatre mille environ, la réponse ne s'impose pas et le joli scénario de la naissance déraile. "J'étais encore sur la table pour la délivrance quand le médecin m'a mis le sexe de mon bébé devant le nez et m'a dit : "Regardez : on ne sait pas ce que c'est." Inès a bien observé ces deux minuscules testicules et ce pénis collé, "comme une boursouflure". Elle a vu un garçon, comme l'échographe le lui avait annoncé.

" Pour moi, ce petit zizi, ce n'était pas grave. Après, j'ai compris que ce serait plus compliqué. "Dans les trois jours suivant sa naissance, le bébé a été déclaré " Louis ", de sexe " x ". Puis la mention " f ", pour " féminin ", a été rajoutée. Huit jours plus tard, on l'a appelée Louise. C'est aujourd'hui une petite fille de 8 ans qui s'amuse avec ses poupées et joue au foot à la récré [28].

Le sexe phénotypique déclaré dans notre série est féminin chez 13 patients soit 44% et masculin chez 17 patients, soit 56%. Après avoir bénéficié de caryotype, il s'est apparu que seulement 8 enfants sont de sexe génétique (46, XY) alors que 22 cas, soit 73% sont de sexe génétique (46, XX) ce qui explique l'existence de 9 erreurs de déclaration du sexe à la naissance.

VI. Diagnostic :

1. Formes cliniques :

Les hyperplasies congénitales des surrénales (HCS) sont des pathologies génétiques de transmission autosomique récessive, caractérisées par un déficit d'une des enzymes de la stéroïdogenèse. De ce point, on distingue plusieurs déficits enzymatiques responsables de l'hyperplasie congénitale des surrénales dont le plus fréquent est le déficit en 21-hydroxylase, puis vient l'autre déficit en 11 β -hydroxylase, en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et le bloc en P450 oxydoréductase.

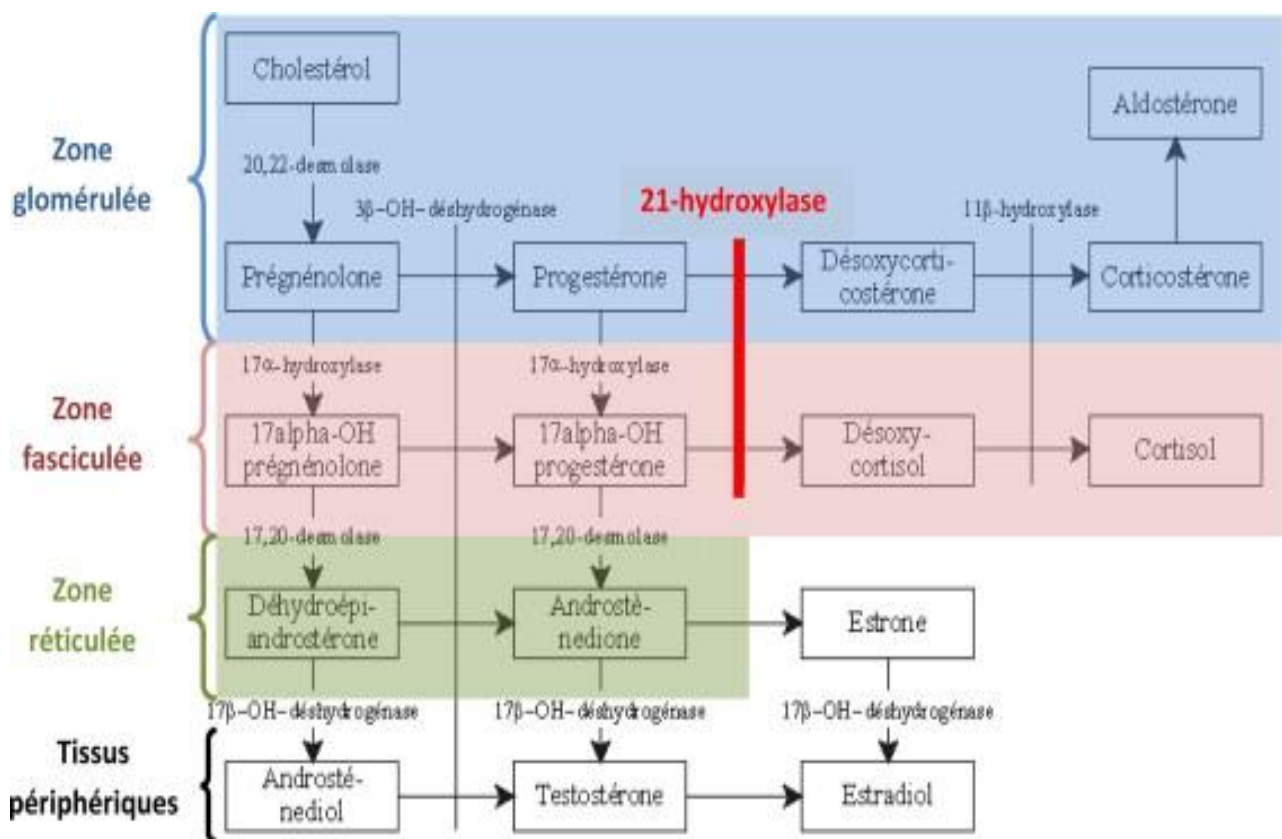


Figure 23 : Différentes étapes et voies de la stéroïdogenèse au niveau de la glande corticosurrénale [28]

1.1. Le déficit en 21 hydroxylase :

Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente, présentant plus de 95% des hyperplasies congénitales des surrénales. Dans sa forme complète chez la femme, cette pathologie est souvent à l'origine d'un syndrome de perte de sel en période néonatale pouvant mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né. Elle entraîne également un trouble de la différenciation sexuelle par virilisation des organes génitaux externes. Ces blocs enzymatiques complets sont aussi appelés « formes classiques » de déficit en 21- hydroxylase, par opposition aux déficits partiels appelés « formes non classiques » [29]. Dans notre série d'étude, le déficit en 21 hydroxylase a été trouvé chez 24 patients, soit un taux de 80%.

a. Les formes classiques :

Par définition, ce sont les formes sévères de la maladie qui s'expriment déjà in utero. Au cours de l'hyperplasie congénitale chez la fille, l'ambiguïté des OGE liée à l'hyper-androgénie in utero, présente des aspects de gravité variable, classé en cinq stades selon la classification de PRADER de l'hypertrophie modérée du clitoris, avec ou sans fusion postérieure des bourrelets génitaux, à un phénotype masculin avec un pénis et des bourses scrotales [31] :

Ø Type 1: vulve normale avec hypertrophie clitoridienne

Ø Type 2 : large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris (sinus urogénital à 2 orifices séparés pour l'urètre et le vagin). Grandes lèvres séparées ou partiellement soudées.

Ø Type 3: clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.

- Ø Type 4 : aspect de garçon avec verge hypoplasique, orifice unique d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias). Grandes lèvres soudées.
- Ø Type 5 : aspect de garçon cryptorchide. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre. [32]

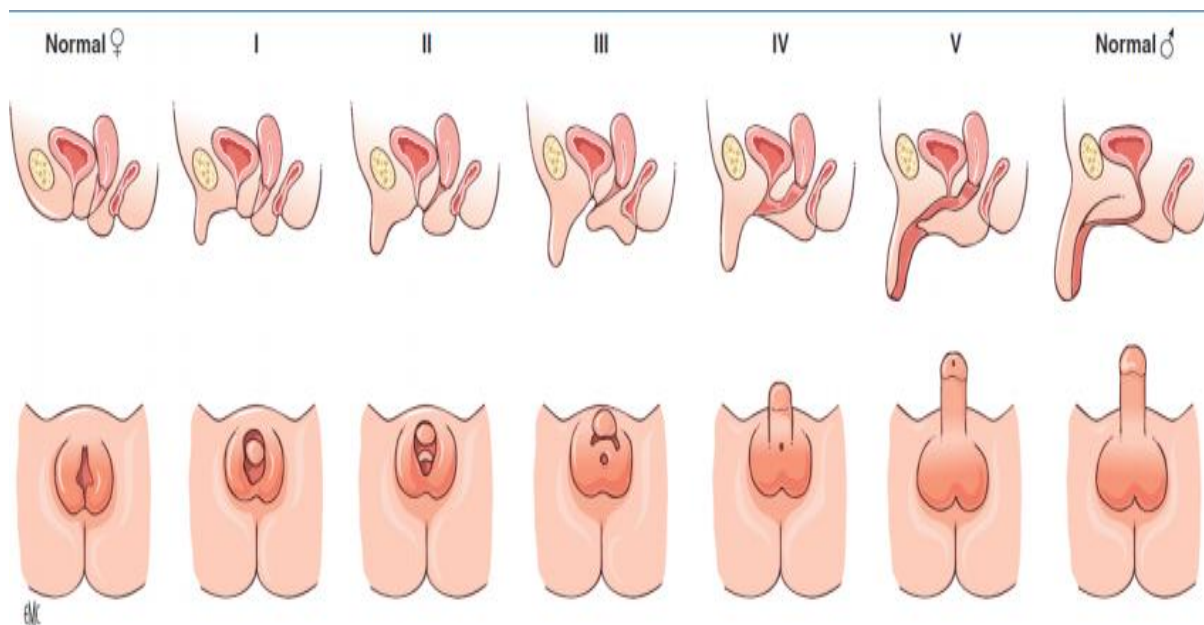


Figure N°24 : stades de Prader : stades de virilisation de la fille [32]

Dans notre série d'étude, l'ambiguïté des OGE présente 82% des cas répartis à des stades Prader entre III et V chez 22 patients , avec un pourcentage de 31% pour le stade III, de 65% pour stade IV et de 4% pour le stade V.

Le déficit en mineralocorticoïdes est responsable d'une hyponatrémie sévère avec hyperkaliémie et acidose. Ce tableau d'insuffisance surrénale aiguë avec perte de sel majeure se développe précocement en période néo-natale. Le déficit en glucocorticoïdes est responsable des hypoglycémies sévères avec risque important de convulsions et de séquelles neurologiques graves. [31]

On distingue deux sous-groupes de formes classiques :

∅ Les formes avec perte de sel représentent la grande majorité (80-90 %). Les nouveau-nés des deux sexes développent rapidement un syndrome de perte de sel. Chez la fille, l'ambiguïté sexuelle a pu attirer l'attention et ainsi raccourcir le délai diagnostique. Par contre, chez le garçon, le diagnostic est souvent plus tardif devant un syndrome de perte de sel associé à une hyperpigmentation des OGE [31]. Dans notre série d'étude, le syndrome de perte de sel avec DHA présente 70% des cas, alors que l'ambiguïté sexuelle a été marquée chez 82% des malades. Ce syndrome a été associé à une hyperpigmentation des OGE dans 7% des cas.

∅ Les formes sans perte de sel (SV) autrefois appelées virilisantes pures. Chez la fille, l'ambiguïté sexuelle présente à la naissance oriente le diagnostic. Chez le garçon, le diagnostic est souvent fait plus tardivement vers l'âge de 2-4 ans devant l'apparition de signes de virilisation ou d'un pseudo puberté précoce [31]. Dans notre série d'étude, les formes virilisantes pures présentent 23% des cas.

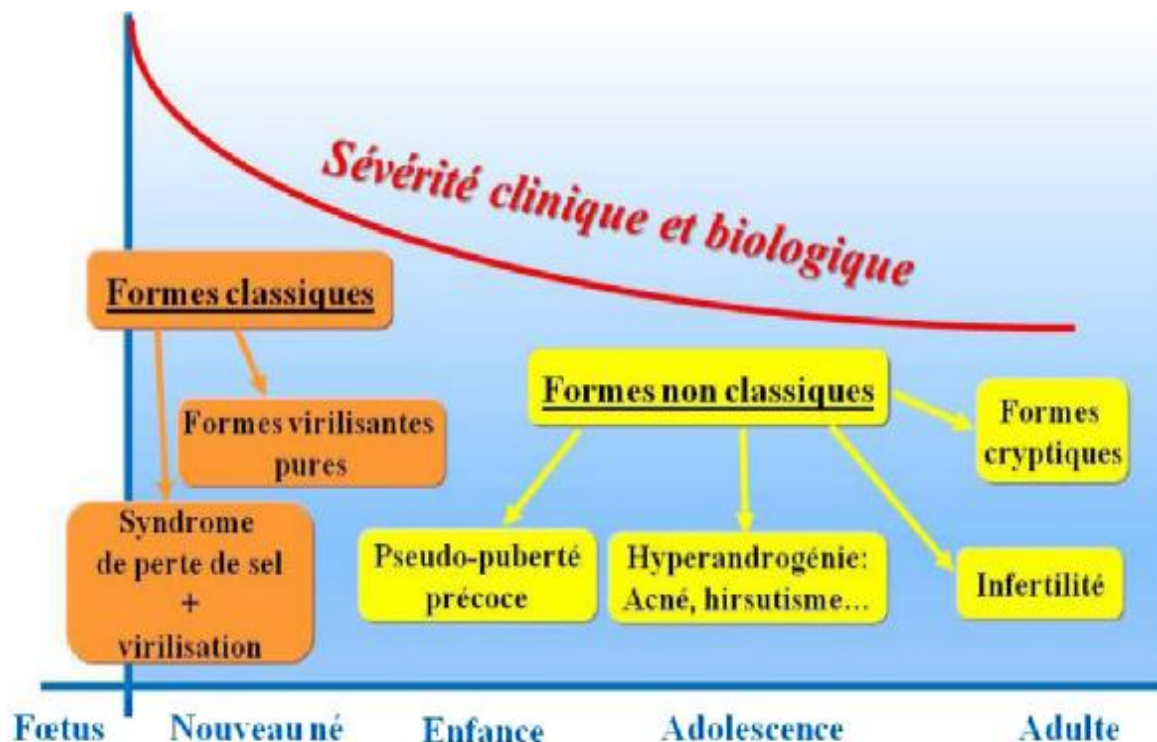


Figure 25 : Différents aspects cliniques féminins des formes classiques et non classiques de déficit en 21-hydroxylase observées en fonction de l'âge des patientes. D'après [30].

b. Les formes non classiques :

Les patients présentant cette forme naissent apparemment normaux et sans ambiguïté sexuelle. Bien que les anomalies biologiques soient déjà présentes à la naissance, les signes cliniques ne se manifestent que plus tard, en général, en période peripubertaire mais parfois dans la première enfance par des signes de pseudo-puberté précoce iso ou hétérosexuelle.[33]

Les jeunes patientes présentent, en période peripubertaire, des signes d'hyper-androgénie : l'hirsutisme est la manifestation la plus fréquente. [33] L'hyper-sécrétion surrénalienne d'androgènes représente aussi une source continue de substrats androgéniques pour l'aromatisation en estrogènes au niveau du foie et du tissu adipeux. Cette production continue d'estrogènes est donc un facteur de dysovulation avec perte de la cyclicité, troubles des règles et infertilité. Environ 40 % des patientes présentent un syndrome des ovaires micropolykystiques. Dans notre série d'étude, ces formes se trouvent chez les patients (Observations N°1, 2,12, 28 et 30) soit 16% des cas avec présence de signes d'hyper-androgénie, notamment un hirsutisme traité par laser chez la patiente Asmae, et des cycles menstruels irréguliers. La patiente Meryem âgée actuellement de 18ans présente une pilosité thoracique et une mélanodermie des OGE. Une pseudo puberté précoce, une accélération de vitesse de croissance et une mélanodermie sont trouvés chez les enfants Mehdi, Mohamed et Ilyass.

Enfin, il existe des formes dites « cryptiques » dans lesquelles le sujet reste asymptomatique.

L'élément biologique qui permet de poser avec certitude le diagnostic est le pic de 17-OHP plasmatique lors du test ACTH.

1.2. Déficit en 11 β -hydroxylase :

Le bloc enzymatique en 11 β -hydroxylase, de transmission autosomique récessive, représente 5 à 8 % des hyperplasies congénitales des surrénales. 8 cas ont été rapportés par Chihaoui [34] et all à Hopital La Rabta en Tunisie, 4 de sexe génétique féminin et 4 de sexe masculin. Les circonstances de découverte étaient une ambiguïté sexuelle chez 3 filles et une pseudo puberté précoce chez 3 garçons et une fille ayant un pseudohermaphrodisme féminin (PHF). Une hypertension artérielle s'est déclarée chez 5 patients (62,5 %) à un âge post pubertaire. Le diagnostic est suspecté sur la clinique, la présence d'une hypokaliémie et d'une élévation modérée de la 17OH progestérone. Le taux élevé de la 11-désoxycortisol a permis de confirmer le diagnostic. Une autre étude à propos d'un cas rapporté par El kettani [35] et all à l'hôpital d'enfants de Rabat, révélé par une pseudo-puberté précoce chez un enfant âgé de 3 ans et demi, élevé comme garçon. Le tableau clinique associe des signes de puberté précoce et une avance staturale.

La biologie montre une hyperandrogénie avec des taux élevés de testostérone, de 17 hydroxy-progestérone, de composé S, et du DOC.

Dans notre série de 30 cas, ce déficit est retrouvé chez 3 patients , soit 10% des cas. Les circonstances de découverte étaient une ambiguïté sexuelle chez 2 filles et une pseudo puberté précoce chez Mohammed à l'âge de 3 ans associé à une accélération de vitesse croissance staturo-pondérale. Une hypertension artérielle s'est déclarée chez 2 patients (7%). Chez Meryem âgé actuellement de 18ans, les cycles menstruels sont irréguliers avec absence de caractères sexuels secondaires. Le diagnostic est suspecté sur la clinique, la présence d'une hypokaliémie et d'une élévation modérée de la 17-OH progestérone.

1.3. Déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase est une forme très rare d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) englobant les formes avec perte de sel et sans perte de sel avec un large spectre clinique incluant déficit en glucocorticoïdes et sous-virilisation des hommes se manifestant par un micropenis et un hypospadias périnéo-scrotal sévère. La prévalence est inconnue du fait de la grande rareté de la maladie. Les garçons présentent différents niveaux de sous-virilisation à la naissance. Chez les deux sexes, les formes avec perte de sel conduisent à des symptômes de déshydratation et d'hypotension dans les premières semaines de vie qui peuvent être létaux. Génétiquement 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) [36]

Deux cas ont été rapportés par S.Belkacem et Mimouni [36] en Algérie. Dans notre série, nous rapportons 2 cas de déficit en 3 β -hydroxy stéroïde déshydrogénase, soit 7% des cas, responsable de valeurs élevées de DHEA.

2.Paraclinique :

a. Ionogramme sanguin et urinaire :

Il Objective dans le cas d'un déficit en 21-hydroxylase: une hyponatrémie avec hypernatrurèse. Cliniquement le syndrome de perte de sel apparait du moment où la natrémie est inférieure à 125meq/l. 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. [37] [38]

Tableau N°10 : comparaison des données de l'ionogramme sanguin des deux études
(casa 2002- Fès 2017)

Etude	Résultats d'ionogramme sanguin en % et en Rapport [nombre de cas/nombre de patients]								
	Hyponatrémie		Hyperkaliémie		Hypoglycémie		I.R	Hypokaliémie / Hypernatrémie	
CHU de casa 2002	100%	8/8	100%	8/8	75%	6/8	-	-	-
CHU de Fès 2017	57%	17/30	53%	16/30	13%	4/29	20%	6%	2/30

b. Bilan hormonal étiologique :

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. Le dosage de la 17-hydroxyprogestérone permet de retenir le diagnostic d'un déficit en 21 hydroxylase. Le prélèvement se fait à 8h du matin en raison du cycle nycthéral parallèle à celui de l'ACTH. [39] [40]

Les taux plasmatiques de la 17 hydroxy-progestérone 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. [41]

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 24 patients avec des valeurs qui varient entre 2,85 et 286ng/ml, et une moyenne de 148ng/ml, alors que la valeur moyenne du dosage de la 17 hydroxy-progestérone dans l'étude menée au CHU Ibn Roch à casa été plus élevée 484,12ng/ml.

L'augmentation de la testostérone chez la fille est d'une grande valeur diagnostique. Chez le garçon, son augmentation durant les premiers mois de la vie est normale, le dosage n'a pas d'intérêt qu'après le 6^{ème} mois. Les taux de Δ 4-androsténédione sont constamment élevés chez les sujets atteints. Ils sont corrélés aux variations de la 17-hydroxyprogesterone. C'est l'androgène caractéristique de l'atteinte cortico surrénalienne. [17] Dans notre étude 08 patients ont bénéficié du dosage de testostérone dont le taux varie entre 0,34 et 31ng/ml avec une moyenne de 8,61 ng/ml. Ce taux est élevé chez 07 patients et normal chez un seul. Dans les 4 dosages de Δ 4-androsténédione réalisés, les taux retrouvés sont tous élevés, variant entre 0,3 et 7,6 ng/ml.

c. Caryotype :

Il permet de confirmer le pseudo hermaphrodisme féminin. Il est indiqué devant toute anomalie de différenciation sexuelle [04]. Dans notre étude 73% des enfants ont un caryotype (46, XX) et 27% ont un caryotype (46, XY).

d. L'imagerie :

L'échographie abdominopelvienne est demandée chez tout nourrisson présentant une anomalie de différenciation sexuelle. Dans notre étude, elle est réalisée chez tous les patients, objectivant des organes génitaux internes chez 23 patients. On a eu recours à l'IRM chez 3 patients.

e. Biologie moléculaire :

Il existe 2 gènes homologues de la 21-hydroxylase dupliqués, un gène actif *CYP21* et le pseudogène, localisés sur le bras court du chromosome 6. L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase est liée à des délétions ou des mutations délétères du gène actif *CYP21* [01].

VII. Traitement :

a. Objectif du traitement [42]

- Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant.
- Permettre la compréhension de la maladie.
- Prévenir les décompensations aiguës : éducation, adaptation aux situations de stress.
- Optimiser la croissance et la taille adulte, prévenir l'excès pondéral.
- Dépister et éviter les complications à long terme.
- Obtenir chez la fille un aspect d'organes génitaux externes féminins et fonctionnels
- Éviter l'hyper androgénie (hirsutisme, morphotype).
- Permettre une fertilité normale.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire aux âges pédiatrique et adulte.
- Prévenir et prendre en charge les complications psychologiques.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte

Il n'existe pas de traitement qui permet de guérir l'HCS. Cependant, un traitement hormonal dit « de substitution » permet d'apporter au malade les hormones manquantes (cortisol et aldostérone le plus souvent) et de freiner la production des hormones fabriquées en excès (androgènes). [02]

b. Traitement d'une crise surrénalienne aiguë :

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 N°12)

c. Traitement de fond : [02]

Ce traitement doit être pris à vie, puisque l'anomalie génétique à l'origine de la maladie persiste toute la vie. Grâce au dépistage systématique des formes classiques, il est désormais instauré dès les premiers jours de vie, ce qui permet d'éviter les épisodes graves de déshydratation. Le traitement dépend de l'importance des déficits hormonaux et est adapté à chaque enfant. Le plus souvent, il se compose d'hydrocortisone (destinée à remplacer le manque de cortisol) à dose de 10 à 20mg/m²/J et de fludrocortisone (destinée à remplacer le manque d'aldostérone). Du sel (chlorure de sodium) est souvent ajouté à ces deux hormones dans la petite enfance jusqu'à deux ans pour compenser au mieux les pertes de sels responsables des graves déshydratations. Le médecin définit les horaires et le nombre de prises quotidiennes (2 ou 3 fois par jour généralement). Normalement, lors d'une maladie (gastro-entérite, grippe, varicelle...), le corps se protège en sécrétant plus de cortisol, ce qui permet de maintenir le taux de sucre et la pression sanguine dans l'organisme. Ainsi, en cas de maladie, il sera nécessaire d'augmenter les doses du traitement. Le médecin ajustera le traitement particulièrement en cas de fièvre, de vomissements ou de diarrhées.

d. Traitement chirurgical :

Bien que la prise en charge médicale ainsi que les techniques chirurgicales se soient nettement améliorées au cours des 20 dernières années, la génitoplastie pour hyperplasie congénitale des surrénales reste une opération difficile qui demande de l'expérience et un environnement pédiatrique hautement spécialisé. Ceci explique pourquoi les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales et plus généralement d'ambiguïtés génitales doivent être adressés dans des centres spécialisés.

1- Les étapes principales du geste chirurgical : [43]

La correction chirurgicale des hyperplasies congénitales des surrénales doit répondre à trois impératifs :

- L'ouverture de la cavité vaginale au plancher pelvien (vaginoplastie) qui est certainement la partie la plus difficile de toute l'intervention lorsque le cul-de-sac vaginal est très haut situé (sinus uro-génitaux longs).
- La réduction de la taille du clitoris qui doit être combinée à un amarrage du gland (clitoris) aux plans profonds.
- L'abaissement des deux grandes lèvres et la périnéoplastie qui est une phase importante si l'on considère l'apparence esthétique ultérieure.

2- L'âge de la chirurgie :

La correction chirurgicale est habituellement programmée entre l'âge de 2 et 6 mois, principalement pour des raisons psychologiques concernant à la fois les parents et l'enfant. Il est certainement assez traumatisant pour la mère de voir sa fille avec des organes génitaux externes anormaux à chaque change. Il est également admis qu'une apparence normale des organes génitaux est importante

pour l'enfant afin de développer son identité sexuelle bien que cette détermination soit multifactorielle et reste mal connue. Certains chirurgiens préfèrent différer la vaginoplastie à l'âge de la puberté et se contentent d'une simple périnéoplastie pendant les premiers mois de vie. [43]

3- SOINS POSTOPÉRATOIRES :

Une sonde de Foley est laissée en place pendant 7 à 10 jours. La mèche vaginale est retirée au deuxième jour postopératoire. Une antibiothérapie de couverture est préconisée pendant l'intervention et sera poursuivie pendant quelques jours. La pulvérisation d'antiseptiques locaux sur les sutures périnéales est recommandée après chaque change afin de laisser la zone de suture parfaitement propre. Le capuchon clitoridien devient souvent ischémique et œdémateux dans les heures qui suivent la chirurgie mais, quelques jours plus tard, son aspect redevient tout à fait normal. Les dilatations vaginales postopératoires ne sont plus recommandées parce qu'elles sont mal acceptées aussi bien par les parents que par l'enfant [44].

VIII. LE SUIVI :

1. Objectifs : [44]

- ✓ Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant en fonction de la clinique et de la biologie.
- ✓ Vérifier l'observance, prévenir les décompensations aiguës.
- ✓ Prévenir, dépister les complications et les traiter.
- ✓ Informer et former les parents et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.
- ✓ Expliciter les résultats d'analyse moléculaire.
- ✓ Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique (psychologue), les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles.
- ✓ Proposer un suivi psychologique.
- ✓ Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

2. Professionnels impliqués

- ✓ Pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte, gynécologue pédiatrique et adulte, généticien clinicien, chirurgien pédiatrique et adulte (formé à la chirurgie des organes génitaux externes).
- ✓ Médecin traitant.
- ✓ Psychologue.
- ✓ Infirmier(ère), diététicien(ne).
- ✓ Assistante sociale.
- ✓ Personnel médical et paramédical des centres de PMI.
- ✓ Médecin scolaire.

3. suivi médical :

3.1. Rythme de suivi :

Pour les patients présentant une forme classique, le suivi doit être fait dans un centre de référence compétant dans la mesure du possible. Le rythme des consultations dépend de l'âge du patient. En effet, les consultations sont rapprochées en période néonatale et pubertaire et en cas de complications, d'équilibre hormonal insuffisant ou d'adhésion médiocre au traitement. Le suivi doit être régulier, mensuel en période néonatale, tous les 2-4 mois chez le nourrisson, tous les 3-6 mois chez l'enfant et l'adolescent et tous les 6-12 mois chez l'adulte.

[44]

Pour les patients présentant une forme non classique, un suivi par un endocrinologue ou un gynécologue est préconisé. La fréquence de suivi dépend des traitements mis en place, des signes cliniques et des projets de grossesse.

3.2. Contenu des consultations :

a. Poids, taille, IMC et comparaison aux séries :

- Ø Recherche d'un excès pondéral, fréquent chez les enfants recevant de fortes doses de glucocorticoïdes.
- Ø Recherche d'une accélération de la vitesse de croissance (excès d'androgènes) ou d'un ralentissement (surdosage en hydrocortisone) ;

Sur le tableau, nous résumons les données de l'étude réalisée par JC Job et ses confrères chez les patientes suivies et opérés au sein de l'hôpital de Necker [45]

	Femmes HCS Prader I-II (N=10)	Femmes HCS Prader III (N=11)	Femmes HCS Prader IV-V (N = 14)	Femmes Témoins (N=69)
Age (ans)	28.2 (18-32)	29.7 (22-40)	30.2 (24-43)	30 (19-45)
Taille (cm)	156 (143-161)	155 (146-165)	153 (135-158)	163 (155-174)*
IMC (kg/m²)	24.4 (18-35)	25.8 (19-45)	26.1 (20-51)	22.2 (17-38)*
Age à S2 (ans)	11.1 (8.5-12)	10.9 (9-11.5)	11.9 (8-14)	10.8
Age à R+s (ans)	13.1 (10-15)	13.5 (12-16)	14.4 (13-18)	13.5 (11-16)
Aspects OGE §				
Patient:	3 (3-3)	2.8 (2-3)	2.4 (1-3)	
Examineur:	3 (3-3)	2.7 (2-3)	2.2 (1-3)	-

- § score: 1 (pas du tout satisfaisant), 2 (non satisfaisant), 3 (satisfaisant)
- * $P < 0.05$ comparé aux femmes atteintes d'HCS, selon le test de Wilcoxon

Cette étude de JC Job a montré que la taille finale de ces patients était en dessous de la moyenne avec une différence entre 7 et 10cm. Tandis que la moyenne de l'index de la masse corporelle était entre 24 et 26 par rapport à 22Kg/m² chez les femmes témoins

Dans notre série, 21 enfants sont à la moyenne par rapport à leur âge, 2 en retard staturo-pondéral et 6 en avance.

b. Effets secondaires du traitement :

Notamment la recherche de signes d'imprégnation pouvant traduire un surdosage en hydrocortisone (vergetures, érythrose, surcharge pondérale, ralentissement de la vitesse de croissance, diminution de la densité minérale) et des signes d'excès en fludrocortisone (hypertension artérielle). La recherche aussi des signes d'hyperandrogénie notamment une pilosité pubienne précoce, hirsutisme,

acné, accélération de la vitesse de croissance staturale et un avance de la maturation osseuse [44]

Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences à long terme d'un traitement par glucocorticoïdes sur le risque métabolique et la morbidité cardiovasculaire [46] [47]. L'élévation de la pression artérielle a été décrite chez des enfants et adolescents atteints d'HCS [48]. L'excès de glucocorticoïdes peut conduire au développement d'une insulino-résistance et donc au risque de diabète [50]. Dans une étude récente [49], l'insulinémie était identique chez les jeunes patients (<30 ans) et chez les témoins alors qu'une élévation modeste a été trouvée chez les patients plus âgés (>30 ans) par rapport à la population témoin mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Les études chez les enfants n'ont pas trouvé de diminution de la DMO [50]. Les patients atteints de la forme classique avec perte de sel représentent le groupe le plus à risque de diminution de la DMO en raison de la dose cumulée d'hydrocortisone qu'ils ont reçue et de l'usage éventuel d'un glucocorticoïde de longue durée d'action comme la dexaméthasone. Malheureusement, dans notre série des cas, l'ostéodensitométrie n'a pas été réalisée.

c. Puberté :

Aux consultations spécialisées d'endocrinologie, il est important de stadifier la puberté par la détermination de l'aspect des OGE et la palpation des testicules avec évaluation du volume testiculaire et recherche d'inclusion chez l'homme. Chez la femme, les consultations recherchent les signes d'hyper-androgénie et la régularité des cycles menstruels [44].

Une étude a été réalisée, dont le but était d'évaluer le degré d'altération sexuelle chez des femmes adultes jeunes atteintes d'HCS. [51] Elle a mis en évidence que la majorité d'entre elles n'ont pas une sexualité normale : Plus de 40 %

n'avaient eu aucune expérience de pénétration vaginale. Défaut de lubrification, douleurs à l'intromission, révèlent à l'âge adulte des anomalies fonctionnelles sans doute déjà présentes et plus ou moins ignorées à l'adolescence. L'activité sexuelle apparaît faible, essentiellement chez celles qui avaient un stade IV-V de Prader à la naissance. Dans ce groupe de patientes, la fréquence des rapports sexuels avec pénétration vaginale est de 60 % inférieure à celle de la population générale. En effet, les troubles de la lubrification, l'absence d'orgasme, de satisfaction et des rapports douloureux sont plus fréquemment identifiés chez les patientes du groupe Prader IV-V [52]. Les perturbations sont néanmoins plus modérées chez les femmes nées avec des modifications Prader I, II, III. Dans cette étude, 22 % des patientes ont été enceintes dont 1 seulement dans le groupe Prader IV-V. Dans notre série, 2 patientes ont atteint l'âge de puberté sans aucune expérience de pénétration sexuelle : Meryem, âgée actuellement de 18ans. Puberté induite par les œstrogènes, avec des cycles menstruels irréguliers, développement des seins classé stade I et pilosité pubienne classé stade IV selon Tanner et Asmae âgé de 20ans présente une irrégularité des cycles menstruels et un hirsutisme du visage traité par Laser.

d. Accidents de décompensation :

Des épisodes de décompensation aigue 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 N°21), parfois ils sont à l'origine de séquelles neurologiques graves [53].

e. Préparation à la chirurgie :

Selon l'haute autorité de santé, la préparation à la chirurgie est indispensable puisque l'acte chirurgical représente un stress important qui nécessite un protocole

hormonal péri opératoire spécifique établi par les endocrinologues du centre de référence ou de compétence et les anesthésistes.

Dans la figure suivante le protocole de prise en charge en vue d'une Chirurgie (selon Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares [44]):

1. En cas d'anesthésie générale, d'intervention chirurgicale, de situation de réanimation, d'accouchement, d'accident grave, il faut appliquer préventivement les mesures préconisées pour le traitement des décompensations.

La veille d'une intervention programmée, doubler les doses d'hydrocortisone, par voie orale, s'il s'agit d'un enfant (ne pas modifier les doses de 9-alpha-fludrocortisone)

Le jour de l'intervention ou en situation urgente, appliquer le protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë (tableau 8).

Les jours suivants, avant la reprise du transit intestinal ou de l'alimentation, continuer le traitement substitutif par voie parentérale :

- hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV ; chez l'adulte : 25 mg/6 h en IM ou /4 h en IV
- si déficit en minéralocorticoïde : continuer l'acétate de désoxycortone à la même dose que la veille en l'adaptant à la clinique (poids, tension artérielle) et au ionogramme sanguin.

Après la reprise du transit et/ou de l'alimentation, reprendre le traitement par voie orale par :

- hydrocortisone : dose double ou triple de la posologie habituelle, répartie en 2 ou 3 prises, puis diminution progressive avec retour au traitement habituel en 2 à 6 jours ;
- si déficit en minéralocorticoïde : 9-alpha-fludrocortisone à la dose habituelle ;
- assurer un apport hydroélectrolytique et glucidique adapté.

2. En cas d'anesthésie légère ou d'examen nécessitant d'être à jeun (à organiser de préférence le matin) :

- hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV ; chez l'adulte : 100 mg/4 h en IV ou /6 h en IM ;
- À renouveler si le jeûne se poursuit, puis reprendre les doses habituelles d'hydrocortisone *per os* ;
- Ne pas modifier les doses de 9-alpha-fludrocortisone.

3. En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale, doubler les doses d'hydrocortisone la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie, la voie injectable ne devant être utilisée qu'en cas de troubles digestifs.

Image 21 : Protocole de prise en charge en vue d'une Chirurgie selon HAS

4. suivi biologique :

Régulièrement, à chaque consultation, un bilan biologique demandé comporte :

- dans la forme classique traitée : ionogramme sanguin, 17-hydroxyprogestérone, Δ 4-androstènedione et/ou testostérone.
- dans la forme non classique traitée : Δ 4-androstènedione et/ou testostérone, 17 -OHP

Si nécessaire :

a. Dans les formes classiques et les formes non classiques traitées :

- glycémie, insulïnémie à jeun à partir de la puberté, ou avant en cas d'excès pondéral
- Ca/Ph, 25OH vitamine D, PTH, phosphatases alcalines en début de puberté, puis en fin de croissance en cas de normalité ;
- âge osseux tous les 2 ans pendant l'âge pédiatrique
- ostéodensitométrie en fin de croissance ou avant si les radiographies standards ou le bilan phosphocalcique sont anormaux ;
- échographie pelvienne (chez la fille) et testiculaire systématique à la puberté (début et fin), plus précoce en cas de complications (puberté précoce, troubles des règles, hyperandrogénie, palpation d'inclusions testiculaires).
- cycle de 17-hydroxyprogestérone sur 24 heures (dosage toutes les 4 heures) en cas d'équilibre hormonal difficile ;
- inhibine B, FSH, LH voire spermogramme à la fin de la puberté en cas d'inclusion testiculaire.

b. Dans les formes non classiques non traitées :

- Δ 4-androstènedione, testostérone, 17-hydroxyprogestérone, +/- SDHA.
- échographie pelvienne.
- âge osseux.

5. suivi chirurgical :

a. Le rythme de consultations :

La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée entre 1 et 3 mois après la chirurgie. Au moment et après la période pubertaire, il est nécessaire de juger de la qualité de la reconstruction et surtout de l'introitus vaginal, après en avoir discuté avec la patiente. Ceci est évalué le plus souvent sous anesthésie générale avec si nécessaire une plastie de l'introitus nécessitant quelques jours d'hospitalisation et des soins périnéaux.

b. Résultats et comparaison aux séries :

Il existe manifestement un manque de données concernant les résultats à long terme des techniques de féminisation. La vie sexuelle en période d'activité génitale et les conséquences psychologiques qui lui sont liées sont les vrais problèmes posés par les résultats de cette chirurgie.

Le groupe de Leeds [54] a rapporté des résultats à long terme décevants chez 14 filles pour lesquelles une génitoplastie avait été pratiquée pendant la petite enfance. Ceci souligne l'importance d'un suivi à long terme et remet en cause l'idée selon laquelle une correction totale de la malformation peut être réalisée par une opération unique et définitive pendant l'enfance. Bien que la simple ouverture d'un vagin en cas de sinus uro-génital bas puisse être raisonnablement combinée à la correction de la virilisation des organes génitaux externes pendant l'enfance, les auteurs pensent que dans certains cas il peut être judicieux de différer,

Après la puberté, la reconstruction définitive des formes intermédiaires ou hautes de sinus uro-génitaux.

Krege [55] a rapporté 9 cas sur 25 patients (36%) présentant des sténoses intra-vaginales et ont suggéré que la vaginoplastie ne soit pas réalisée pendant l'enfance mais seulement à l'adolescence.

Creighton [56] a également rapporté de mauvais résultats après ce type de chirurgie. Elle suggère que les cliniciens travaillant dans ce domaine devraient faire marche arrière et revoir leur pratique. La chirurgie ne serait pas toujours nécessaire. Un programme multicentrique sur les résultats à long terme devrait être mené afin d'obtenir des informations pour permettre aux cliniciens et aux parents de prendre la meilleure décision.

En revanche, d'autres auteurs [57] retrouvent des résultats fonctionnels, sociaux et psychologiques de la reconstruction vaginale tout à fait satisfaisants. Mulaikal [58] rapporte que sur 80 hyperplasies congénitales des surrénales, 40 ont un introitus satisfaisant et présentent des rapports hétérosexuels réguliers. 60% de ces patientes sexuellement actives sont fertiles. Enfin, il semble qu'il n'y ait pas d'augmentation de fréquence de l'homosexualité parmi ces patientes [59].

Dans notre série de 30 malades, 10 ont bénéficié d'une chirurgie de féminisation avec des résultats à distance tout à fait acceptables.

6. suivi du traitement :

6.1. Objectifs :

- ✓ Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant.
- ✓ Prévenir les décompensations aiguës : éducation, adaptation aux situations de stress
- ✓ Optimiser la croissance et la taille adulte, prévenir l'excès pondéral
- ✓ Dépister et éviter les complications à long terme.
- ✓ Éviter l'hyperandrogénie (hirsutisme, morphotype).
- ✓ Permettre une fertilité normale.
- ✓ Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

6.2. Traitements médicamenteux spécifiques :

Le traitement hormonal substitutif à vie associe l'hydrocortisone (glucocorticoïde de choix pour le déficit en cortisol), la 9-alpha-fludrocortisone (pour le déficit en minéralocorticoïdes) en cas de perte de sel, ainsi qu'une supplémentation sodée (durant les premiers mois de

vie). Le traitement peut être difficile à équilibrer en raison des problèmes d'observance et de la nécessité d'adapter les doses. Il doit être initié, expliqué et suivi par un pédiatre endocrinologue dans un centre de référence ou de compétence.

6.2.1. En période néonatale, dans les formes classiques :

a. En cas d'HCS diagnostiquée par le dépistage ou sur les anomalies des organes génitaux chez la fille avec état clinique satisfaisant :

- Hydrocortisone : 30-50 mg/m²/j en 2 ou 3 prises par voie orale à diminuer progressivement jusqu'à 20 mg/m²/j avant la fin du 1er mois
- Fludrocortisone (9-alpha-fludrocortisone) : 40-100 µg/j (en fonction du poids, de la tension artérielle et du résultat du ionogramme sanguin) en 1 ou 2 prises par jour par voie orale ;
- NaCl : 500 mg x 3 à 4/j par voie orale (à répartir en fonction du nombre des repas).

b. En cas de signes d'insuffisance surrénalienne aiguë : hospitalisation

- traitement d'urgence : réhydratation intraveineuse avec apport de glucocorticoïdes et de sel et apport de minéralocorticoïdes par voie intramusculaire (image N°22).
- relais par un traitement oral lors de la normalisation clinique (prise de poids, disparition des troubles digestifs) et biologique (ionogramme sanguin)

AVANT TRAITEMENT HORMONAL

- Dosages orientés selon la clinique : ionogramme sanguin, 17-hydroxyprogestérone, testostérone, Δ 4-androstènedione, rénine

TRAITEMENT URGENT

- Glucocorticoïde
 - HÉMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE injectable (ampoule 100 mg)
 - Chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IVD selon l'état clinique
 - Chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg/6 h en IM ou /4 h en IV
- Minéralocorticoïde : désoxycortone⁸ (ampoule 10 mg) **1 injection IM/24 heures**
 - < 1 an : 1 mg
 - 1 à 5 ans : 2 mg
 - 6 à 10 ans : 3 mg
 - > 10 ans : 4 mg
- Réhydratation parentérale :
 - - G5 % ou G10 % si hypoglycémies persistantes :
 - - NaCl 10-15 mEq/kg/j (maximum 408 mEq/j = 24g) (Na 1 g = 17 mEq)
 - - PAS DE KCl
 -
 - Nouveau-né : 150-180 ml/kg/j ; enfant : 2,5-3 l/m² ; adulte : en fonction de l'état hémodynamique
 -
- Si hyperkaliémie > 7 mmol/l et anomalies électrocardiographiques :
 - POLYSTYRENE SULFONATE DE SODIUM (Kayexalate®) 1 g/kg *per os*
 - SALBUTAMOL dose de charge de 5 µg/kg sur 20 minutes (1 amp = 5 ml = 500 µg)
 - BICARBONATE DE SODIUM isotonique 14 % 1 à 3 mEq/kg si pH acide
- Remplissage au Plasmion ou au sérum physiologique si collapsus (10-20 ml/kg)
- Surveillance :
 - Scope
 - Tension artérielle, fréquence cardiaque, dextros, diurèse, poids, conscience
 - Ionogramme sanguin et calcémie toutes les 6 heures au début, natriurèse
 - ECG (ondes T)
 - Attention : augmentation de la natrémie de 1 mEq/kg/h maximum

Image 22 : Protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant et l'adulte

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

a. En situation non urgente :

ü hydrocortisone : 10-18 mg/m²/j en 2 ou 3 prises

ü 9-alpha-fludrocortisone. Dans les formes avec perte de sel, les doses usuelles varient entre 50 et 100 µg/j. Dans les formes virilisantes pures, classiquement la substitution par 9-alpha-fludrocortisone n'est pas nécessaire

ü NaCl jusqu'à diversification alimentaire complète (2 ans) puis apport de sel libre.

b. En situation urgente

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale. Les signes cliniques et biologiques sont résumés dans l'annexe 14. Son traitement est urgent, réalisé en milieu hospitalier dans un centre spécialisé ou dans l'hôpital de proximité en lien avec les médecins du centre de référence ou de compétence. Le traitement se fait par voie parentérale et selon un protocole thérapeutique bien défini (voire image N°22).

6.2.3. Dans les formes non classiques :

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

testostérone et de Δ 4-androstènedione plasmatique, pour les amener le plus près des valeurs normales. Le traitement minéralocorticoïde n'est pas nécessaire.

6.2.4. Adaptation du traitement :

a. Traitement en cas de stress :

En cas de stress, les besoins en cortisol augmentent afin de répondre à la demande énergétique et aux besoins glucidiques de l'organisme.

On considère comme un stress : une fièvre ($T > 38\text{ °C}$), une infection, des vomissements répétés, une diarrhée, des accidents (fracture), une intervention chirurgicale, un accouchement, une extraction dentaire, la vaccination chez l'enfant, etc. Les doses d'hydrocortisone doivent être doublées ou triplées et données en 2 ou 3 prises. Il ne semble pas nécessaire de doubler les doses d'hydrocortisone en cas d'effort intellectuel, ni lors de la pratique sportive courante. La dose de 9-alpha-fludrocortisone ne doit pas être augmentée en l'absence de décompensation hydro-électrolytique.

b. Traitement en cas de décompensation, dans les formes classiques :

Une décompensation doit être suspectée devant l'apparition de certains signes : fatigabilité, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, pâleur, sueurs. Dans ce cas, il est nécessaire de doubler ou tripler les doses habituelles d'hydrocortisone. En l'absence d'amélioration rapide au bout de quelques heures ou face à l'apparition de signes de gravité (fatigabilité intense gênant le moindre effort, vomissements incoercibles, impossibilité de prendre le médicament par voie orale, perte de poids brutale traduisant une déshydratation, malaises avec hypoglycémie), le patient doit consulter un médecin en urgence ou appeler le 15.

L'hydrocortisone doit être alors administrée par voie parentérale (Hémisuccinate d'hydrocortisone) :

- chez l'enfant : 2 mg/kg toutes les 6 à 8 heures en IM ou toutes les 4 à 6 heures en IV
- chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg toutes les 6 heures en IM ou 50 mg toutes les 4 heures en IV.

La première injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être faite en urgence, au mieux par le médecin sur place, voire par les parents, ou sinon aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Dans tous les cas, proposer au patient, s'il est conscient, du sucre par voie orale. En cas de non-amélioration clinique faisant suspecter une insuffisance surrénalienne aiguë, le patient doit être hospitalisé en urgence pour une réhydratation IV et traitement hormonal par voie parentérale (voire image N).

c. Traitement en cas de chirurgie (anesthésie) :

Dans les formes classiques, le traitement doit être adapté en pré, per et post-opératoire (voire image N°21). Dans les formes non classiques traitées, il n'y a pas de consensus des professionnels sur le doublement ou non des doses d'hydrocortisone en cas d'intervention chirurgicale.

7. suivi psychologique :

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

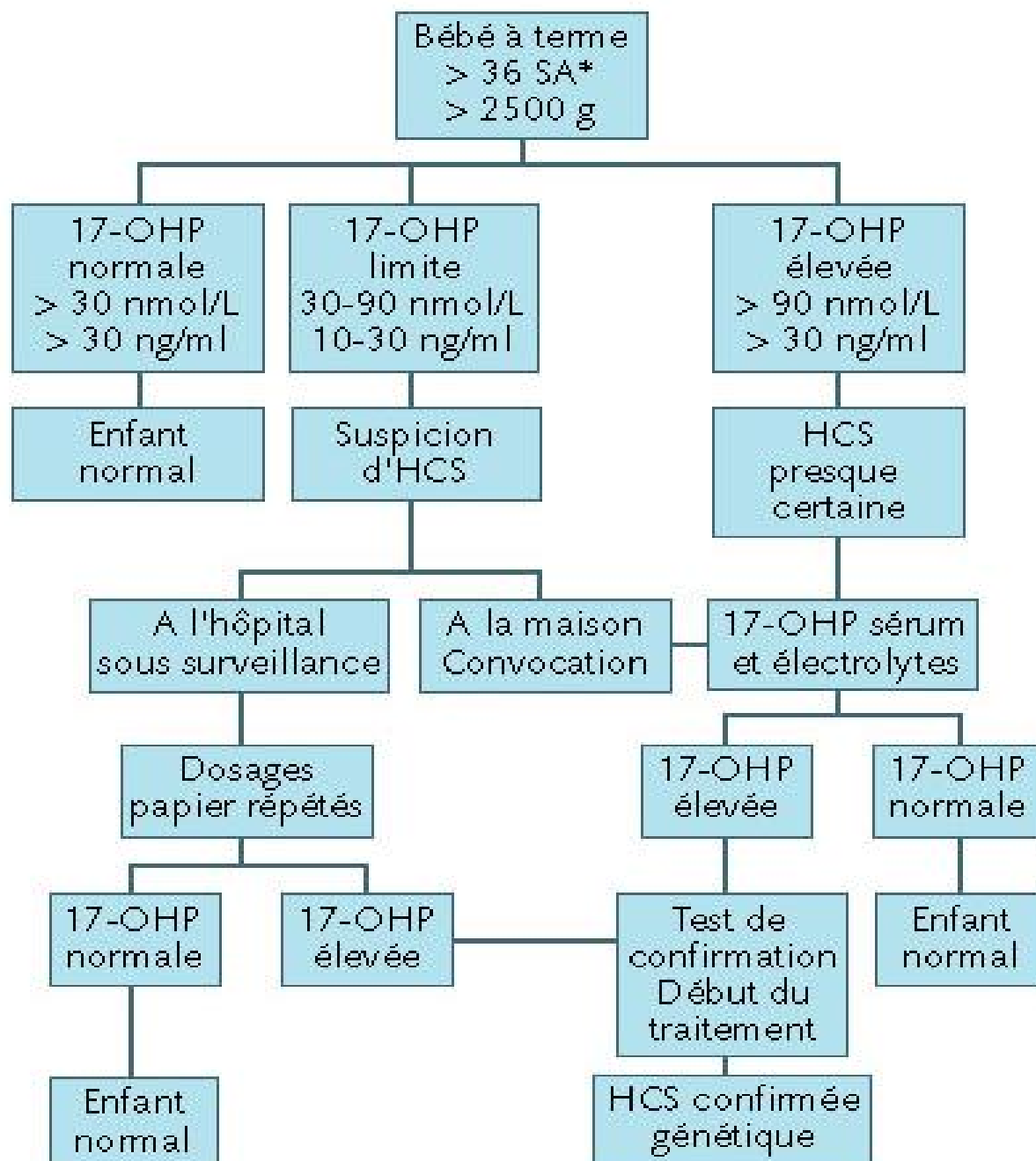
Même en cas de développement tout à fait normal, être atteint d'une maladie qui durera toute la vie peut être difficile à accepter. Les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence, sont spécialement sensibles, puisque l'enfant peut refuser de suivre un traitement qui lui paraît inutilement contraignant. Il peut se sentir différent des autres enfants et de ses frères et sœurs et refuser d'admettre sa « maladie », puisqu'il ne se sent pas malade. Concernant les personnes n'ayant pas bénéficié du dépistage néonatal, certaines situations sont psychologiquement difficiles à accepter. Ainsi, certaines petites filles ont d'abord pu exceptionnellement avoir été élevées comme des garçons, pendant quelques jours voire quelques mois, avant que le diagnostic ne soit fait. De même, les enfants ayant vécu leur puberté très tôt peuvent rester perturbée longtemps. Les personnes atteintes de formes tardives peuvent souffrir de leur apparence physique : pilosité excessive, même sur le visage ou la poitrine, voix grave, clitoris ou musculature trop développés pour les femmes. Ces différences peuvent être source d'isolement ou de rejet et affecter l'image de son corps et l'estime de soi. Un suivi psychologique peut être utile pour affirmer sa personnalité, apprendre à se sentir bien dans son corps et affronter le regard des autres. De même, parler de l'HCS à son conjoint par exemple, même pour des femmes n'ayant aucune manifestation physique, peut être difficile et angoissant.

Une étude récente [58] a montré que le type de mutation et la procédure chirurgicale pouvaient influencer sur l'aspect psychosexuel de la qualité de vie. La très grande majorité des femmes atteintes d'HCS étaient peu satisfaites de l'aspect de leur organes génitaux externes, qu'elles aient été opérées ou pas. Leur vie sexuelle était retrouvée altérée, avec une première expérience plus tardive, une pénétration douloureuse, et par conséquent peu de grossesse et d'enfant. *Nermoen et al.* [56] confirment ces résultats puisque au sein de la population norvégienne d'HCS, la majorité des femmes étaient célibataires et seulement 21% d'entre elles avaient des enfants. Quant à la plus grande tendance à l'homosexualité dans cette population, cela ne peut en aucun cas détériorer la qualité de vie sauf si l'individu présente un trouble de l'identification sexuelle dont il souffre. Enfin, chez les hommes, tout récemment, *Falhammar et al.* [60] ont étudié la relation entre altération de la fertilité masculine des hommes atteints d'HCS et la qualité de vie sociale et sexuelle. Il n'a pas été retrouvé de différence significative par rapport au groupe contrôle.

IX. Le dépistage néonatal systématique :

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase répond a priori aux critères de la mise en place d'un dépistage néonatal : [61] [62] 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 3^{ème} et 5^{ème} jour de vie [62] , 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. Au Maroc, il n'est pas encore mis en route.

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



* SA : semaines d'aménorrhée.

** Tests de confirmation : stéroïdes urinaires par CM-MS, test à l'ACTH à 4 mois.

Figure N°26 : Algorithme de dépistage néonatal pour enfant à terme. [63]

X. Diagnostic anténatal :

1. Le but du diagnostic et du traitement anténatal :

- Ø freiner la surrénale fœtale pour prévenir l'hyper androgénie
- Ø éviter la virilisation des organes génitaux externes chez la fille.

2. Méthode de diagnostic :

Initialement basé, sur le dosage de la 17OHprogestérone dans le liquide amniotique, puis le typage HLA, le diagnostic anténatal repose actuellement sur l'étude en biologie moléculaire de l'ADN fœtal. Le diagnostic nécessite au préalable l'étude génétique du cas index et du couple. Dès la confirmation de la grossesse (au plus tard 3-4 semaines), la mère est mise sous dexaméthasone 20µg/kg/j en 3 prises. Entre 7 et 10 semaines, la biopsie des villosités choriales sera réalisée pour le caryotype et l'analyse de l'ADN pour déterminer si le fœtus est atteint.

3. Résultats :

Si le fœtus est masculin, le traitement sera arrêté quel que soit la situation. Si le fœtus est féminin et présente un déficit hormozygote, le traitement sera poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse, si la fille est saine ou hétérozygote, le traitement sera arrêté à 12 semaines. Cette corticothérapie implique une surveillance du poids et de la tension artérielle chez la mère.

4. Etudes et expériences :

Nous rapportons une étude qui a été faite en collaboration avec le service de gyneco-obstétrique de Mahdia et le service de génétique et des maladies héréditaires de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, sur le diagnostic anténatal chez trois familles :

La 1ère famille : Le cas index est Maroua.S, fille née avec une ambiguïté sexuelle stade III de Prader, le diagnostic anténatal fait lors de la grossesse suivante a pu détecter une fille atteinte, le traitement par Dexaméthasone instauré depuis le début de la grossesse a été prescrit jusqu'à la fin de la grossesse, et Abir est née avec des organes génitaux externes normaux. La sœur aînée Maroua s'est mariée il y a un an, son mari devrait bénéficier d'une étude génétique, et si ce dernier est hétérozygote, la même démarche devrait être réalisée en cas de grossesse.

La 2ème famille : le cas index est un garçon : Saifeddine, dont le diagnostic a été fait à l'âge de 45 jours suite à une déshydratation avec perte de sel. La mère a bénéficié lors de la grossesse suivante d'un diagnostic anténatal qui a détecté une fille atteinte, le traitement par dexaméthasone a été poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse, marqué par une prise pondérale excessive chez la mère. Takoua est née avec des organes génitaux normaux.

La 3ème famille : le cas index est une fille Henda S, présentant une ambiguïté sexuelle stade III de Prader. Lors de la grossesse suivante, le caryotype du fœtus était 46XY et le traitement par Dexaméthase a été arrêté. Il s'agissait d'un garçon indemne.

CONCLUSION

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie héréditaire qui entraîne différents troubles en l'absence de traitement, notamment une déshydratation très dangereuse pour le nourrisson, des anomalies des organes génitaux constatées à la naissance chez les filles, ainsi que des troubles de la croissance et une puberté précoce. Dans notre travail, le challenge est d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale par éducation des malades sur les accidents de décompensation en cas d'arrêt du traitement hormonal, ainsi que d'assurer une bonne qualité de vie scolaire, et sociale en suivant l'état psychologique des filles ayant bénéficié d'une chirurgie de féminisation. Notre étude a relevé un bon développement staturo-pondéral chez les enfants atteints d'HCS, l'absence d'effets indésirables du traitement. Pourtant, il y avait une persistance des signes d'hyperandrogénie malgré le traitement hormonal instauré. Le suivi psychologique a été gagné chez presque tous les malades à part l'enfant Zakaria qui a refusé la chirurgie de féminisation. Les résultats de cette dernière étaient généralement satisfaisants. L'handicap est retrouvé devant des diagnostics tardifs, un sexe d'élevage différent du caryotype, le refus des parents d'accepter la maladie, d'adhérer au traitement et de se présenter aux consultations, le cout des investigations, des consultations et des déplacement au CHU. La prise en charge est assurée par une équipe multidisciplinaire spécialisée (pédiatre endocrinologue, chirurgien, gynécologue, psychologue). Suite à notre étude, nous pensons qu'il est temps d'instaurer le dépistage néonatal systématique au Maroc ainsi que le diagnostic anténatal pour un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge médico-chirurgical.

RESUMES

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, dont le déficit en 21 hydroxylase est le plus fréquent.

Notre challenge dans ce travail est d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale par éducation des malades sur les accidents de décompensation en cas d'arrêt du traitement hormonal, ainsi que d'assurer une bonne qualité de vie scolaire, et sociale en suivant l'état psychologique des filles ayant bénéficié d'une chirurgie de féminisation

Notre étude est rétrospective pendant une période de 08 ans, s'étalent de l'année 2010 au mois Octobre 2017. Elle a porté les paramètres de suivi médical, chirurgical, et psychologique sur 30 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales répertoriés aux services de réanimation néonatale, pédiatrie, consultation endocrinologie pédiatrique, et service de chirurgie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès.

L'objectif de notre étude est de rapporter l'expérience du service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès, de décrire le suivi médical de ces patients dans notre contexte depuis le diagnostic, en précisant le rythme des consultations, les anomalies de croissance, les signes d'androgénies et l'âge de puberté. Ainsi que le suivi chirurgical et psychologique des malades.

Nous avons regroupé 30 observations. Le suivi médical est assuré au rythme de 2 à 4 mois chez le nourrisson, de 3 à 6 mois chez l'enfant et l'adolescent. Les doses d'hydrocortisone sont adaptées en fonction de la croissance staturo-pondérale, les signes d'hyper androgénie et tension artérielle. Un retard staturo-pondéral est constaté chez 2 patients, 21 sont à la moyenne et 6 ont une croissance accélérée. Aucun effet secondaire au traitement n'a été rapporté. Les signes

d'hyperandrogénie sont l'hypertrophie clitoridienne chez les filles non opérées et 2 cas d'hirsutisme et de mélanodermie. La puberté est survenue chez 2 patientes avec des cycles menstruels irréguliers et absence de développement des caractères sexuels secondaires. Les accidents de décompensation sont survenus chez 80% des malades, secondaire soit à un arrêt du traitement aigue, une fièvre, une infection, un jeun prolongé, à la moyenne de 1.36 fois par an nécessitant dans la plupart des cas une augmentation de la dose d'hydrocortisone. 20% des malades ont nécessité une hospitalisation pour traitement d'urgence. 10 filles ont subi une intervention chirurgicale de vaginoplastie avec des résultats satisfaisants à moyen terme. La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée entre 1 et 3 mois après la chirurgie, au moment et après la période pubertaire. Le suivi assure également l'évaluation de la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique et les conséquences scolaires de l'enfant et socioprofessionnelles des parents. Le suivi biologique nécessite l'ionogramme sanguin chaque 3 mois pour les nourrissons et chaque 6 mois pour les enfants. Le bilan hormonal est demandé une fois par an. La FSH/LH, l'Œstradiol, la Progestérone et l'Hormone antimüllérienne (garçon) ont été demandés chez 3 enfants en début de la puberté. L'handicap est retrouvé devant des diagnostics tardifs, un sexe d'élevage différent du caryotype, le refus des parents d'accepter la maladie, d'adhérer au traitement et de se présenter aux consultations, le coût des investigations hormonales, le coût des consultations et des déplacements au CHU. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire impliquant pédiatre, pédiatre endocrinologue, psychologue, chirurgien pédiatre, gynécologue et médecin généticien. Suite à notre étude nous pensons qu'il est temps d'instaurer le dépistage néonatal systématique au Maroc ainsi que le diagnostic anténatal pour un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge médicale, chirurgicale et psychologique.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (HCS) is a genetic endocrine disease with autosomal recessive inheritance, resulting from the deficiency of one of the steroidogenesis enzymes responsible for the synthesis of cortisol, the most common deficiency of 21 hydroxylase.

Our challenge in this work is to ensure good growth in weight by educating patients about decompensation accidents in case of hormonal treatment braking, as well as to ensure a good quality of school and social life by following up the psychological state of girls having benefited from a feminization surgery.

Our study is retrospective during a period of 08 years, starting from 2010 to October 2017. It conducts the parameters of medical, surgical and psychological follow up on 30 cases with Congenital Adrenal Hyperplasia listed in the services of neonatal resuscitation, pediatric, pediatric endocrinology consultation, and pediatric surgery service of the CHU Hassan II of Fez.

The objective of our study is to report the experience of the pediatric department of the CHU Hassan II of Fez and to describe the medical follow-up of these patients in our context since the diagnosis, by specifying the rhythm of consultations, the anomalies of growth, the signs of androgenies and the age of puberty. As well as the surgical and psychological follow-up of the patients.

We collected 30 cases of congenital adrenal hyperplasia. The medical follow-up is carried out at the rate of 2 to 4 months in the infant, from 3 to 6 months in the child and the adolescent. The doses of hydrocortisone are adjusted according to the growth weight, the signs of hyperandrogenism and blood pressure. 2 patients were delayed in weight gain, 21 were average and 6 had accelerated growth. No side effects have been reported. Signs of hyperandrogenism are clitoral hypertrophy in

non-operated girls. Two cases of hirsutism and melanoderma have also been found. Puberty occurred in 2 patients with irregular menstrual cycles and lack of development of secondary sexual characteristics. Decompensation accidents occurred in 80% of our patients during a sudden cessation of treatment, a fever, an infection, or a fasting at the average of 1.36 times per year requiring in most cases an increase in the dose of hydrocortisone. 20% of the cases required hospitalization for emergency treatment. 10 girls underwent vaginoplasty surgery with satisfactory results in the medium term. Local post-surgical surveillance is reconciled between 1 and 3 months after surgery, at the time and after the pubertal period. Monitoring also assesses the quality of life, self-esteem, social relationships, psychological repercussions and the educational consequences of the child and socio-professional parents. Biological monitoring requires blood ionogram every 3 months for infants and every 6 months for children. The hormonal assessment is requested once a year. FSH / LH, oestradiol, progesterone and antimuller hormone (male) were requested in 3 children at the beginning of puberty. Disability is found in late diagnoses, a different sex of the caryotype, parents' refusal to accept the disease, adherence to treatment and attendance, cost of hormonal investigations, cost of Consultations and travel to the CHU. A multidisciplinary approach is required, involving pediatrician, pediatric endocrinologist, psychologist, pediatrician surgeon, gynecologist and geneticist. Following our study, we believe that it is time to introduce systematic neonatal screening in Morocco as well as antenatal diagnosis for a diagnosis early and better medical, surgical and psychological care.

ماتخص

تضخم الغدة الكظرية الخلقي هو مرض وراثي ذو انتقال صبغي متنحي، ينتج عن نقص في احد الإنزيمات الاستيرويدية المسؤولة عن تخليق الكورتيزول، حيث يعتبر النقص في الهيدروكسيلاز 21 هو الأكثر شيوعا. التحدي في هذا العمل هو ضمان النمو الجيد وفقدان الوزن من خلال تثقيف المرضى على الحوادث المعاكسة في حالة التوقف عن العلاج الهرموني، وكذلك لضمان نوعية جيدة من الحياة المدرسية والاجتماعية من خلال اتباع الحالة النفسية للفتيات اللواتي خضعن لعملية تأنيث.

دراستنا هي بأثر رجعي لمدة 8 سنوات، وتمتد من عام 2010 إلى شهر أكتوبر 2017. وقد حملت هاته الدراسة معايير المتابعة الطبية والجراحية والنفسية لدى 30 حالة من التضخم الخلقي للغدة الكظرية المدرجة في مصلحة الإنعاش الوليدي، مصلحة طب الأطفال، استشارة الغدد الصماء لدى الأطفال، و قسم جراحة الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

الهدف من دراستنا هو الإبلاغ عن تجربة خدمة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ، و وصف المتابعة الطبية لهؤلاء المرضى في سياقنا منذ التشخيص، من خلال تحديد إيقاع المشاورات، والشذوذ في النمو، وعلامات الفرط الأندروجيني، وسن البلوغ. فضلا عن المتابعة الجراحية والنفسية للمرضى. قمنا بتجميع 30 ملاحظة. وتقدم المراقبة الطبية بمعدل 2 إلى 4 أشهر لدى الرضع، و 3 إلى 6 أشهر للأطفال والمراهقين. يتم تكثيف جرعات الهيدروكورتيزون وفقا لنمو الوزن الغدة الدرقية، وعلامات الأندروجينية فرط ضغط الدم. تم العثور على تأخر في النمو عند مريضين، 21 حالة في نمو متوسط و تسارع في النمو عند 6 أطفال. لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية للعلاج. علامات فرط الأندروجينية هي تضخم البظر لدى الفتيات اللواتي لن يخضعن بعد للجراحة و حالتين من الشعرانية و الميلانوديرما. حدث سن البلوغ في حالتين مع عدم انتظام الدورة الشهرية وعدم وجود تطوير الخصائص الجنسية الثانوية. وقعت الحوادث المعاكسة عند 80% من المرضى، الثانوية إما لوقف العلاج الحاد، والحمى، والعدوى، والصيام لفترات طويلة، في المتوسط 1.36 مرة في السنة في معظم الحالات زيادة في جرعة من الهيدروكورتيزون. 20% من المرضى يحتاجون إلى المستشفى للعلاج في حالات الطوارئ.

خضعت 10 فتيات لعملية جراحية في المهبل مع نتائج مرضية على المدى المتوسط. تقرب المراقبة المحلية ما بين 1 و 3 أشهر بعد الجراحة، في وقت وبعد فترة البلوغ. ويكفل الرصد أيضا تقييم نوعية الحياة، واحترام الذات، والعلاقات الاجتماعية، والآثار النفسية، والآثار التعليمية للطفل والآباء الاجتماعيين والمهنيين. يتطلب الرصد البيولوجي تحاليل دموية كل 3 أشهر للرضع وكل 6 أشهر للأطفال. ويطلب التقييم الهرموني مرة واحدة في السنة. طلب (ف س ه) / (ل ه) ، استراديول، هرمون البروجسترون والهرمون المضاد مولري من 3 أطفال في بداية سن البلوغ. تكمن الإعاقة في مواجهة التشخيصات في وقت متأخر، جنس مختلف عن النمط النووي، رفض الوالدين لقبول المرض و التمسك بالعلاج، تقديم أنفسهم إلى المشاورات، تكلفة التحقيقات الهرمونية، وتكلفة المشاورات والسفر إلى مستشفى الحسن الثاني بفاس.

تشمل الرعاية الطبية عدة تخصصات منها طبيب الأطفال، طبيب الغدد للأطفال، علم النفس، جراح الأطفال، طبيب النساء وطبيب الوراثة. بعد دراستنا، نعتقد أن الوقت قد حان لإدخال الفحص المنهجي للولدان في المغرب وكذلك التشخيص قبل الولادة للتشخيص المبكر وتحسين الإدارة الطبية والجراحية والنفسية.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

[1] C. Bouvattier, P.Chatelain

Endocrinologie pédiatrique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 75679 Paris Cedex 14 ; Centre de référence des maladies du développement sexuel Paris-Lyon, Endocrinologie pédiatrique, hôpital Debrousse, 69322 Lyon Cedex. LA REVUE DU PRATICIEN, VOL .5 8, 1 5 M A I 2 0 0 8 ;

[2] L'hyperplasie congénitale des surrénales Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 0 810 63 19 20

www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/HyperplasieCongenitaleSurrenale-FRfrPub648.pdf | Août 2009

[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, Swerdlaw D.

Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. J. pedia, 1998, 133(4)

[6] Forest M.G, David M.

Diagnostic et traitement anténatals de l'hyperplasie congénital des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. Rev. Prat 1991, 41(13)

[7] Deneux 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.

- [8] HansH,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 steroide déshydrogénase à révélation tardive Presse. Med 1994, 23, 1339-43.
- [10] M.-B. Galand-Portier, F. Kuttenn
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] chapitre 5 surrénales : Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition © 2014, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
- [14] histologie des glandes endocrines:
http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/endo.pdf
- [15] 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)
- [16] 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].

- [17] Morel Y, Bertrand J, Rappaport R.
Disorders of hormonesynthesisIn: pediatric endocrinology 1993, 181-90
- [18] Morel Y, Miller W.L
clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Advances in Human Genetics. 1991, 20
- [19]Pang S. Congenital adrenal hyperplasia
Bail. Clinical Obst and Gynec. 1997, 11 (2)
- [20]Pang S.Congenital adrenal hyperplasia: evaluation updateEndocrinol. Clin.North. Am. 1998, 26 (4) de G.L. Warne : D'après « Votre enfant a une hyperplasie congénitale des surrénales », illustré par Jocelyn Bell
- [21]. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Cah Orphanet 2016;(1).
- [22]. Executive Agency for Health and Consumers, Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann .GF, et al. Newborn screening in Europe.
- [23] Cartigny- Maciejewsky M, Guilley N.
Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21hydroxylase : expérience lilloise 1980-1996 Arch. Pediatr. 1999, 6
- [24]HICHAM SALLAHI: Les ambiguïtés sexuelles, à propos de 18 cas.
Thèse de médecine N° 413/2003
- [25] F. AMRI, M. TROUDI, S. FEJJI, H. KHARRAT, A. ZBIDI, B. CHAOUACHI, A. NOURI:
Hyperplasie congénitale des surrénales: Aspects épidémiologiques et évolutifs à propos de trente-six observations.
- [26] ABBADI FATIMA: Pseudohennaphrodismes masculins à propos de 27 cas. Thèse de médecine N°360

- [27] FTOUHI.B, M. KAMOUN, M.SANDI, B.SAADA, A.MEKAOUER, S. TAKTAK: Les pseudohermaphrodismes masculins à propos d'une série de 29 cas Maghreb Médical-N°337-JUIN 1999
- [28] <http://tempsreel.nouvelobs.com/societe/20130627.OBS4967/ces-hommes-et-ces-femmes-sans-sexe-determine.html>
- [29] G. Robin a,* ,b, C. Decanter a, H. Baffet b, S. Catteau-Jonard a, D. Dewailly a
Déficits en 21-hydroxylase et infertilité féminine : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique
- [30] Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005;66(3):225-32.
- [31] Marie-Claude DAUMAS, LE DEFICIT CONGENITAL EN 21 HYDROXYLASE ; SUIVI CHEZ LA FEMME ADULTE A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE
- [32] Anomalies de différenciations sexuelles <disorders of sex development >
Journée de formation médicale continue Société de pédiatrie de l'ouest (SPO)
ADRAR décembre 2015
- [33] FELDMAN S., BILLAUD L., THALABARD J. C., RAUX-DEMAY M. C.,
MOWSZOWICZ I., KUTTENN F., MAUVAIS-JARVIS P. « Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* mars 1992. Vol. 74, n°3, p. 635-639.
- [34] P202 DÉFICIT ENZYMATIQUE EN 11B-HYDROXYLASE : À PROPOS DE 8 CAS M. Chihaoui(1), B. Ftouhi(1), M. Kamoun(1), H. Slimane(1), Y. Morel(2) (1) Service d'endocrinologie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie. (2) Laboratoire de biologie moléculaire, Lyon, France.

- [35] P495 Pseudo-puberté précoce hétérosexuelle révélant une hyperplasie congénitale des surrénales par bloc enzymatique en 11_hydroxylase
S. El Kettani (Dr) et all au *Service d'endocrinologie pédiatrique (P2), hôpital d'enfants de Rabat, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc*
- [36] Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase à propos de deux cas S. Belkacem*a (Dr), S. Mimounia (Pr) a service d'endocrinologie CPMC.Alger, Alger, ALGÉRIE
- [37] Sultan C,Labaccaro J.M, Jean R.
hyperplasie congénitale des surrénales : stratégie diagnostic et thérapeutique.
Rev. Fr. endocrinol .1988, 29 (4)
- [38] Pang S : Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic evaluation update
.endocrinol.Clin.North. Am. 1998, 26 (4)
- [39] Frank G.R
nearfatal misdiagnosis of congénital adrenal hyperplasia
J.pediatr 1997, 131(1)
- [40] 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
- [41] Yvonne Fullaa, Laurence Guignatb, Marie-Annick Duguéa, Guillaume Assiéb,
Xavier Bertagnab
Exploration biologique de la fonction corticotrope revue francophone des
Laboratoires - NOVEMBRE 2009 - N°416
- [42] Haute autorité de santé, hyperplasie congénitale par déficit en 21 hydroxylase,
Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares ; Avril 2011

- [43] MURE P.Y et all : PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES (HCS) CHEZ LA FILLE
- [44] Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Avril 2011
- [45] JC Job, JL Chaussain, F Bargy, R Brauner, E Thibaud, F Kutten, C Fekete , patientes suivies et opérées à St-Vincent de Paul Necker
- [46] Mooij, C.F., et al., *Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia?* Clin Endocrinol (Oxf). 73(2): p. 137-46.
- [47] Kim, M.S. and D.P. Merke, *Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Semin Reprod Med, 2009. 27(4): p. 316-21.
- [48] Roche, E.F., et al. *Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report.* Clin Endocrinol (Oxf), 2003. 58(5):p. 589-96.
- [49] Falhammar, H., et al. *Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(1): p.110-6.
- [50]. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(3): p. 1036-42.
- [51] PIERRE BOUGNÈRES, CLAIRE BOUVATIER, LISE DURANTEAU. « Que deviennent les femmes à l'âge adulte? » *Mèdecine Clinique endocrinologie et diabète.* 2007. Vol. numéro spécial, p. 3034.

- [52] MULAİKAL R. M., MIGEON C. J., ROCK J. A. « Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *N. Engl. J. Med.* r 1987. Vol. 316, n°4, p. 178-182.
- [53] 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)
- [54] ALIZAI N.K., THOMAS D.F.M., LILFORD R.J., BATCHELOR A.G.G., JOHNSON N. :
Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: What happens at puberty ? *J. Urol.*, 1999 ; 161 : 1588-1591.
- [55] KREGE S., WALZ K.H., HAUFFA B.P., KÖRNER I., RÜBBEN H. : Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU International*, 2000 ; 86 : 253-259.
- [56] CREIGHTON S. : Surgery for intersex. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2001 ; 94 : 218-220.
- [57] VATES T.S., FLEMING P., LELESZI J.P., BARTHOLD J.S., GONZALES R., PERLMUTTER A.D. : Functional, social and psychosexual adjustment after vaginal reconstruction. *J. Urol.*, 1999 ; 162 : 182-187.
- [58] MULAİKAL R.M., MIGEON C.J., ROCK J.A. : Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1987 ; 316 : 178-182.
- [59] KUHNLE U. : The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia : a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. *Eur. J. Pediatr.*, 1995; 154 : 708-716.

- [60] Charmandari, E., et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(5): p. 2114
- [61] Calender A : recommandations éthiques dans le cadre du dépistage génétique des affections endocrines à caractère héréditaire
An Endocrinol. 1997, 85 : 343-48
- [62] Croiset M, Guillet J, Lambert B :hyperplasie congénitale des surrénales et dépistage néonatal.
Rev. Franc. Endocrinol clin, 1987, 28,3
- [63] Figure 3. Algorithme pour enfant prématuré
le dépistage neonatale de HCS,
Medecine therapeutique / pédiatrie.