

Année: 2021

Thèse N°: 305

SYNDROME D'ALLGROVE (A PROPOS DE 5 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Imane KACEMI

Née le 13 Août 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Allgrove – Alacrymie – Achalasie – Insuffisance surrénalienne

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Hassan AIT OUAMAR

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (31)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Pharmacologie

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

**Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR**





الاهي يامن كنت تنير طريقي عند كل عثرة
أحمدك كل يوم على نعمك اللامنتهية الي أغدقت

بها علي

دائما رعتني و صرفت لي ما ترضاه

و أرضيتني به

أسألك يا مولاي أن تمنحني القوة و الثبات

في مواجهة مصاعب هذه المهنة

سخرتني لخدمة عبادك , فأعني على ذلك و ان قصرت فتجاوز عني

و أنر بصيرتي لما تحبه و ترضاه

و تقبل منا هذا العمل و اجعله صدقة جارية

لكل من ساهم فيه

سبحانك اللهم و بحمدك

و صلى الله و سلم على سيدنا محمد



الى من قال الله تعالى فيهما :
وَقُلْ رَبِّيَ اَرْحَمُهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا

السيدة السعدية عبد الدائم و السيد محمد قاسمي

لا يسعني ان اصف سعادتي بوجودكما في هذا اليوم .
امي ، اجمل و احن ام في الكون ، أنت مثال للصبر و المثابرة , كنت حريصة
دوما على راحتنا و حصولنا على كل ما نتمناه ولو على حسابك , لا يوجد كلام
ينصف حقك , انت شمسي و القبله التي أهتدي اليها في جميع حالاتي , اشكرك
على عطائك اللامتناهي.

ابي، قدوتي , لك كل الاحترام و التقدير ، يعجز اللسان عن وصف تضحياتك
العظيمة ، شددت على يدي و لم يكن أبدا لجودك علي حد, سهرت دائما على
دراستي و زرعت في التفاني في العمل , هنيئا لنا ! حلمك يرى النور اخيرا.

كنتما دائما السند و الملجأ, سعيتما دائما لإسعادنا و ايصالنا لأعلى المراتب

ربما لا أعبر عن مشاعري لكما دائما لكن صدقاني,

عندما تغيبان عني أشعر أن روحي ليست معي.

بارك الله في عمركما و أرضاكم عنا

و جعلنا فخرا لكما

أحبكما



الى اخوتي حنان، الهام ، اكرام و عصام
ممتنة لدعمكم المتواصل لي ، اتمنى لكم كل السعادة و الهناء

الى قرتي العين ، ليليا و جود
انتما مصدر بهجة حقيقي لي ، حفظكما الله لنا
و جعلكما فخرا لوالديكما

الى العائلة الكريمة
شكرا لكل من دعمني ووثق بي ,
دعواتكم كانت سندا كبيرا





الى رفيقات دربي المحاربات ، صفاء الرخامي، فاطمة جبار،

ونام وهيب , سارة وعاشي و أسماء سطيلة

سكنتنا أمنية , سعيينا جاهدات لتحقيقها , كم مرة ظننا اننا ضللنا الطريق , لكن
رحمة الله و ارادته كانت دائما تنير العتمة. لم أتخيل قط أنني سأقول أن هاته
السنوات الطويلة كانت أفضل فترات حياتي , تشاركنا كل شيء , لحظات الفرح ,
الانتظار , الدموع و الضحك, تعلمنا خلالها معنى الصبر و تقدير النعم التي
أغدقها المولى علينا.

وجودكن يا بنات كان رونق هاته الرحلة .

بداية طريق جديدة موفقة لنا جميعا.

الى صديقات السنة الختامية ,

زينب بودودة , نعمة شريقي , ايمان كرم , ايمان هوداس , لطيفة اوسكو , فاطمة
الزهراء أملوك , صفاء طيايبي , فاطمة الزهراء بنخمار , اميمة لعرج, يسرى
مصباح, فدوة هنونة و روان بويا

كانت هاته السنة أجمل بمعرفتكن , متمنياتني لكن بكل التوفيق و الهناء.



الى صديقاتي :

وفاء الهما : صديقة الطفولة , رغم بعد المسافات ,

لم تغيبني عن خاطري قط

مريم الدراري : ملاكي الحارس , حبك أجمل الهدايا

التي عرفها قلبي , هنيئاً تخرجنا !

كوثر الشكاري : أختي من أم ثانية , كنت دائماً الأذن الصاغية ,

أدام الله ودنا

فاطمة الزهراء التباري : متميزة بأفكارك و طموحك اللامحدود,

وفقك الله لما يحبه و يرضاه

لبنى لكزولي: انت مصدر الهام لي , تضلين دائماً

الصديقة الهادئة التي ترتاح روحي في جوارها

سلمى كويسي : البشوشة الطيبة , لطالما كنت ملهمة لي , أشكرك

خديجة الزياتي : صاحبة الروح الصافية , لجلساتنا نكهة خاصة بوجودك , أسعدك
الله

ماجدة عنقري : دعمك يعني لي الكثير



الى إيمان المرجاني ، عدنان أيوب و المهدي فتحي

كان لي شرف التعرف عليكم ، شاكرة لكل

ما تقدمونه لي من سعادة , سأراكم حتما كما تأملون .

اتمنى لكم حياة رائعة.

.





الى وئام , حافز هذه الاطروحة

أذكر يوم لقائي بك كأنه البارحة , روح جميلة , ودودة و صبورة.
وكان الله وضعك في طريقي لعلنا نكون سببا في انقاذ حياة أحدهم بنشر شيء من
المعرفة حول هذا المرض.
أيتها المحاربة الصغيرة , تشبتي بأحلامك !
اتمنى لك الكثير من القوة

الى أم وئام ,

أحببك سيدتي على قوتك و صبرك و أقدم لك كل الامتنان لتعاونك , لك الفضل
الكبير في هذا العمل.







الى الأستاذ في طب الاطفال و رئيس الأطروحة

الأستاذ عبد العالي بنتهيلة

ترأسكم للجنة تقديم بحثي شرف لي ,
أشكركم على استقبالكم لي و رحابة صدركم أستاذي الكريم
أتمنى أن يكون هذا العمل أهلا لثقتكم





الى الأستاذ في طب الأطفال و المشرف على الأطروحة

الأستاذ أحمد كاوري

أتقدم لكم أستاذي الفاضل بجزيل الشكر و الامتنان على كل ما قدمتموه لي من توجيه و ارشاد لاتمام هذا العمل ,

كلما طرقت بابكم أجدكم ترحبون بي , لم تبخلوا علي يوما بمعلومة .
تواضعكم, بشاشتكم و سعة خاطركم جعلت من العمل تحت اشرافكم متعة أنا
ممتنة لها ما حييت.

أتمنى أن يكون هذا العمل في مستوى تطلعاتكم





الى الاستاذ في طب الأطفال و عضو اللجنة

الأستاذ حسن ايت واعمر ,

سرني كثيرا قبولكم الوجود بين أعضاء لجنة تقييم بحثي ,

شاكرة على الوقت الذي منحتهموني اياه ,

لكم كل الاحترام و التقدير





الى الاستاذة في علم الكيمياء الحيوية
و عضوة اللجنة

الأستاذة سعيدة طلال

ممتنة لتواضعكم و كرمكم

استاذتي

شكرا لقبولكم تقييم هذا العمل

لكم مني كل الاحترام و التقدير





الى الدكتورة هاجر البراني

أقدم لكم جزيل الشكر لتعاونكم و مساهماتكم
الكبيرة في هذا العمل
أغنيتم بحثنا و لم تبخلوا علينا أبدا بمعلوماتكم الطبية
رغم انشغالاتكم العديدة.
لكم مني فائق العرفان و التقدير



A decorative rectangular border in a brown color, featuring ornate floral and leaf motifs at the corners and midpoints of the sides.

Liste
Des Abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	: Hormone adrenocorticotrope
ADN	: Acide désoxyribonucléique
CHR	: Cortisol releasing hormon
CPN	: Complexe de pore nucléaire
DS	: Dérivation standard
ECA	: Enzyme de conversion à l'angiotensine
EMG	: Electromyogramme
EN	: Enveloppe nucléaire
FG	: Phénylalanine- glycine
GFP	: Green fluorescent protein
GTP ou GDP	: Guanine tri ou di phosphate
HSHS	: Hémisuccinate d'hydrocortisone
ISA	: Insuffisance surrénalienne aigue
MHR	: Manométrie à haute résolution
PNI	: Programme national de vaccination
SA	: Syndrome d'Allgrove
SIO	: Sphincter inférieur de l'œsophage
Tdm	: Tomodensitométrie
TOGD	: Transit oeso gastroduodénal
TPR	: Tetratricoptide repeat

Liste

Des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: patiente A.....	11
Figure 2: patiente C.....	23
Figure 3: Un long philtrum et une lèvre supérieure étroite (patient D).....	31
Figure 4: Séquençage de l'ADN montrant une mutation c.1331 + 1G > A du gène AAAS	33
Figure 5: perte partielle des dents de lait.....	34
Figure 6: Répartition des patients selon l'âge de consultation.....	36
Figure 7: Comparaison entre l'âge de la 1 ^{ère} consultation et celui du diagnostic	37
Figure 8: Répartition des patients selon le sexe.....	38
Figure 9: Répartition des patients en fonction de la consanguinité des parents	39
Figure 10: Répartition des antécédents de frères décédé ou atteinte du syndrome d'Allgrove	40
Figure 11: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation	41
Figure 12: Répartition des patients selon leurs signes fonctionnels	42
Figure 13: répartition des patients selon leurs signes physiques.....	44
Figure 14 : répartitions des résultats de TOGD en fonction de l'âge.....	46
Figure 15 : les différentes situations d'urgence rencontrées	48
Figure 16: les différents traitements utilisés et leurs résultats.....	51
Figure 17: répartition des cas selon l'évolution des anomalies après traitement	52
Figure 18: localisation génomique du gène AAAS sur le chromosome 12 (7).....	56
Figure 19: Architecture des domaines des nucléoporines de levure.....	62
Figure 20: Composition moléculaire des complexes de pores nucléaires de levure et d'homme	64
Figure 21: Structure primaire des nucléoporines du canal central	65
Figure 22: ALADIN se localise à la face cytoplasmique des CPNs. (A et B) Colocalisation de la GFP-ALADIN (vert) et du Nup358 (rouge). (C et D) Colocalisation de la GFP-ALADIN (vert) et du TPR (rouge).(23)	69
Figure 23: Les cellules mutantes ALADIN sont morphologiquement normales. Les images de microscopie électronique des cellules de type sauvage (A-D) et mutantes ALADIN (E-H) montrent des noyaux normaux (A et E) et des CPN normaux en coupe tangentielle (B et F) et	

<i>en coupe transversale (C, D, G et H). (Barres : A et E, 2 μm ; B et F, 500 nm ; C, D, G et H, 100 nm).(23)</i>	72
Figure 24: Les cellules mutantes ALADIN sont morphologiquement normales.	
<i>Immunomarquage des structures nucléaires dans les cellules de type sauvage (à gauche) et mutantes ALADIN (à droite). Les cellules ont été immunocolorées avec mAb414 (A), anti-Nup358 (B), anti-Tpr (C), anti-lamin B (D), anti-importin-β (E), et anti-transportin (F). (23)</i>	73
Figure 25: l'appareil lacrymal	77
Figure 26: Score de classification de l'activité et des lésions de la blépharokératoconjonctivite (31).....	81
Figure 27: Esthésiomètre de Cochet-Bonnet.....	84
Figure 28: Ptosis et myosis du côté gauche(37).....	85
Figure 29 : des images de l'examen à la lampe à fente montrant une hyperémie conjonctivale bilatérale avec anisocorie (a et b), kératite ponctuée superficielle (c), et une dermatite (d) .	92
Figure 30 : Le pôle postérieur de l'œil droit (gauche) et de l'œil gauche (droite) montrant une pâleur modérée du nerf optique.(43).....	93
Figure 31 : pâleur du disque temporal au niveau des deux yeux(45)	94
Figure 32 : L'examen à la fluorescéine.	95
Figure 33: Gradation de la pigmentation cornéenne et conjonctivale (47).....	96
Figure 34 : Réponse du potentiel évoqué visuel flash présentant une asymétrie et une amplitude réduite pour les deux yeux(45)	97
Figure 35: Réponse du potentiel évoqué visuel de type pattern montrant une asymétrie et une anomalie de la vitesse de conduction pour les deux yeux avec une valeur "p" de de 125,5 et 124,5 (45)	98
Figure 36: test de schirmer (49).....	99
Figure 37 : Imagerie par résonance magnétique d'un sujet normal (à gauche) avec présence évidente de glandes lacrymales (flèches) et d'un patient avec le syndrome d'Allgrove (à droite) montrant l'absence de glandes lacrymales.(43)	101
Figure 38: vue post des rapports de l'œsophage.....	113
Figure 39: vue antérieure de la vascularisation artérielle de l'œsophage	114

Figure 40: vue antérieure de la vascularisation veineuse de l'œsophage	116
Figure 41: schéma montrant l'anatomie de la jonction gastro-oesophagienne	119
Figure 42 : la manométrie oesophagienne	124
Figure 43: oesophagogramme montrant l'apparence typique d'un bec d'oiseau de l'œsophage distal.	126
Figure 44 : production de l'hormone surrénalienne	143
Figure 45 : l'axe hypothalamo-hypophysaire(77)	145
Figure 46 : la production d'androgènes chez la femme(77).....	146
Figure 47 : le métabolisme des catécholamines(77)	149
Figure 48 : Hyperpigmentation au niveau des mamelons et du pli axillaire chez un nourrisson mâle de 10 jours(86)	155
Figure 49 : Hyperpigmentation chez un garçon de 9 ans atteint de la maladie d'Addison(86)	155
Figure 50 : Anomalies périphériques dans le syndrome Triple-A : pes cavus (a), rétraction achilléenne (b), amyotrophie distale (c), amyotrophie des membres supérieures avec prédominance sur le côté ulnaire de la main (d) (99).....	165
Figure 51 : nombreuses racines de dents avec des caries sévères et langue fissurée (100)	170
Figure 52 : Concept de diagnostic et de thérapie basé sur le film lacrymal (105)	175
Figure 53 : Photographie et représentation schématique de la lentille sclérale(106).....	176
Figure 54 : exemple des lunettes à chambre humide adaptable (105).....	176
Figure 55 : les bouchons méatiques (105).....	178
Figure 56 : Algorithme thérapeutique suggéré pour les enfants atteints d'achalasie (119) .	186
Figure 57 : kit d'HSHC	207

LISTE DES TABLEAUX

Table 1: représentation de l'âge des patients lors de la 1ere consultations	35
Table 2: représentation des patients selon l'âge de consultation.....	35
Table 3: Représentation de la durée entre la 1ere consultation et le diagnostic.....	36
Table 4: Répartition des patients selon le sexe.....	37
Table 5: répartition des patients en fonction de la consanguinité des parents.	38
Table 6: Répartition des antécédents de frères décédé ou atteinte du syndrome d'Allgrove .	39
Table 7: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation	41
Table 8: Répartition des patients selon leurs signes fonctionnels	42
Table 9: répartition des patients selon leurs signes physiques.....	43
Table 10: Les variations de retard de croissance observé	44
Table 11: Les anomalies retrouvées dans le bilan hormonal	45
Table 12: Les anomalies retrouvées à l'ionogramme sanguin	45
Table 13: Répartitions des cas en fonction des résultats de TOGD	46
Table 14: Patients ayant présenté une situation d'urgence	47
Table 15: Récapitulatif des caractéristiques de notre étude.....	53
Table 16: Les manifestations systémiques du syndrome d'Allgrove à rechercher devant une alacrymie(29)	90
Table 17: Score d'ECKARDT(68)	122
Table 18: Les sous-types d'achalasie basés sur le CC.(68).....	125
Table 19: Les effets des glucocorticoïdes sur divers organes(77).....	148
Table 20: les récepteurs du système sympathique(77).....	150
Table 21: score de tanner	154
Table 22: Récapitulatif des différentes manifestations cliniques du syndrome d'Allgrove...	171
Table 23: les spécialités remboursables utilisées dans l'alacrymie(103).....	174
Table 24: Comparaison de l'efficacité en fonction du sous-type d'achalasie.....	184
Table 25: les mesures de sécurité chez un patient atteint du syndrome d'Allgrove (123) ...	200

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Les courbes de croissance(126).....	215
Annexe 2 : Conduit à tenir devant une hypoglycémie de l'enfant (127).....	219
Annexe 3 : Conduite à tenir immédiate devant une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant.....	220
Annexe 4 : Facteurs de conversion entre unités traditionnelles et unités du système international.....	221



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
METHODES ET MATERIELS	4
A.POPULATION ETUDIEE.....	5
B.METHODES	5
RESULTATS	7
I.OBSERVATIONS DETAILLEES	8
1. Observation 1.....	8
2.Observation 2.....	15
3.Observation 3.....	20
4.Observation 4.....	25
5.Observation 5.....	29
II.SYNTHESE DES RESULTATS	35
1.Epidémiologie :	35
2.Les antécédents :	38
3.Motif d'hospitalisation :	41
4.Signes fonctionnels :	42
5.Signes physiques :	43
6.Les examens complémentaires :	45
7.Traitement	47
8.Evolution	51
9.Suivi	53
DISCUSSION	54
I.HISTOIRE	55
II.EPIDEMIOLOGIE	57
III.LES HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES :	59
1-Complexe du pore nucléaire :.....	59
2-Protéine ALADIN :	67
3-Conséquences du défaut de localisation d'ALADIN :	70
IV.DESCRPTION DU SYNDROME D'ALLGROVE :	75
A.L'alacrymie :.....	75
1-Rappel anatomique et physiologique de la glande lacrymale :	76
2-Diagnostic positif :	79
a.Clinique.....	79
b.Examens complémentaires :	91
3-Diagnostic différentiel de l'œil sec	103
B.Achalasie :	110
1-Rappel anatomique de l'œsophage :.....	110

a. Les sphincters œsophagiens :	110
b. Trajet de l'œsophage :	111
c. Les rapports de l'œsophage :	112
d. La vascularisation artérielle et veineuse de l'œsophage :	114
e. L'innervation de l'œsophage :	117
f. La circulation lymphatique :	117
2-Rappel histologique de l'œsophage :	117
3-Définition de l'achalasie :	119
4-Physiopathologie :	120
5-Diagnostic positif :	120
6-Diagnostics différentiels :	127
C.L'insuffisance surrénalienne :	132
1-Rappels anatomiques de la glande surrénale :	132
2-Rappels histologiques :	138
3-Rappels embryologiques :	141
4-Rappels physiologiques :	142
5-Définition de l'insuffisance surrénalienne primaire :	151
6-Diagnostic positif :	151
a. Clinique :	151
b. Examens complémentaires :	156
7-Diagnostics différentiels :	161
D.L'atteinte neurologique :	164
1. Physiopathologie :	164
2. Diagnostic positif :	164
a. Les manifestations neurologiques cliniques :	164
b. Les examens complémentaires :	166
3. Les diagnostics différentiels :	167
E. Les anomalies neuropsychologiques :	168
F. Santé bucco-dentaire :	169
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	173
A. Alacrymie :	173
1. Traitements :	173
2. Complications :	179
3. Suivi :	180
B. Achalasie :	181
1. Traitements :	181
2. Indications :	185
3. Complications :	187
4. Suivi :	187
C. Insuffisance surrénalienne primaire :	188
1. Traitements :	188
2. Indications :	192
3. Complications :	193
4. Suivi :	195
D. Anomalies autonomes :	196
1. traitement :	196

2.Complications	197
3.suivi	197
E.Anomales bucco-dentaires	198
1.Traitements	198
2.Complications	198
3.suivi	198
F.Troubles neuropsychiques et neuromusculaires	199
1.Traitements	199
2.Indications	200
3.Complications	201
4.Suivi.....	201
RECOMMANDATIONS RECOMMANDATIONS.....	205
CONCLUSION.....	208
RESUMES.....	210
ANNEXES.....	214
BIBLIOGRAPHIE	222



Le syndrome d'ALLGROVE ou syndrome des 3A est une entité héréditaire rare, dû à une ou plusieurs mutations du gène AAAS codant la protéine ALADIN, impliqué dans le mouvement des molécules vers et depuis le noyau, affectant probablement les mécanismes de réparation de l'ADN et conduisant à la mort cellulaire. Cette mutation se transmet selon un mode autosomique récessive et est plus fréquente au Maghreb, avec une prévalence de 1/100000.

Il est caractérisé classiquement par une triade : achalasie, une insuffisance surrénalienne par résistance à l'ACTH, et alacrymie. Cela a conduit à la dénomination de "syndrome des trois A", certains ont suggéré même un quatrième "A" de trouble Autonome. L'Amyotrophie a été proposée comme le cinquième "A".(1)

« **Alacrimia, Achalasia, et Adrenal insufficiency** »

Le phénotype de cette pathologie est variable, certains patients peuvent présenter les trois (ou quatre) manifestations lors de la présentation initiale, alors que d'autres peuvent développer ou voir s'aggraver les "A" au fil du temps.

L'alacrymie est souvent le signe le plus précoce et le plus constant, confirmée par le test de schirmer, souvent suivie d'une insuffisance surrénalienne retenue sur des dosages de cortisol effondré, d'ACTH élevée, de cortisol libre urinaire bas, d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie puis une achalasie qui doit être démontrée par une manométrie. Plus tardivement peuvent s'ajouter des signes neurologiques touchant le système nerveux central, périphérique et autonome. Une forte suspicion clinique est nécessaire en raison de la rareté et de la présentation d'une triade incomplète de symptômes d'où l'intérêt de l'analyse moléculaire du gène AAAS qui aide à confirmer le diagnostic.

Le traitement de l'alacrymie par les larmes artificielles souvent donne une réponse favorable ainsi que celui de l'insuffisance surrénalienne par le remplacement des hormones surrénaliennes bien adapté, en comparaison avec le traitement de l'achalasie qui ne répond que faiblement aux myorelaxants et aux dilatations pneumatiques répétées et nécessitant une myotomie d'Heller qui elle-même n'est pas toujours efficace.(2)

Les objectifs de ce travail consistent à :

- Mettre le point sur cette entité très rare afin de pouvoir la diagnostiquer à temps et ainsi limiter la mise en jeu du pronostic vital à cause des complications de cette affection.
- Clarifier les difficultés de diagnostic de ce syndrome et de sa prise en charge nécessitant toute une équipe de spécialiste.
- La projection des résultats de notre analyse sur les données de la littérature actualisées.
- Initier sur les progrès thérapeutiques en cours par rapport à cette association syndromique.
- Indiquer les différentes recommandations cruciales dans la conduite à tenir devant le syndrome d'Allgrove.
- Insister sur l'importance de l'éducation des parents et de l'enfant comme étant parmi les piliers de la prise en charge et un facteur majeur permettant de prévenir les complications et de préserver la qualité de vie.



Méthodes et matériels

A. POPULATION ETUDIEE

Il s'agit d'une étude portant sur une série de 5 patients tous diagnostiqués positif du syndrome d'ALLGROVE qui ont consulté ou ont été suivis en endocrinologie pédiatrique au service de Pédiatrie de P2 à l'hôpital d'enfants de RABAT sur une période allant de 2017 à 2021.

Parmi ces 5 cas , 4 malades ont été retenus de manière rétrospective et 1 seul de manière prospective.

Les critères de sélection des sujets de l'étude ont été définis comme suit :

Critères d'inclusion :

- Cas ayant deux des signes cardinaux du syndrome d'Allgrove.

Critères d'exclusion :

- Les dossiers dont les informations sont insuffisantes à interpréter
- Les causes centrales d'insuffisance surrénalienne
- Les hyperplasies congénitales des surrénales
- L'insuffisance surrénale auto-immune

B.METHODES

La première étape de cette étude était la collection des informations à partir des dossiers électroniques des malades du service d'endocrino-pédiatrie mais également les cas d'autre services présentés pour avis .

- Nombre de cas déterminés : 4 rétrospectifs et 1 cas prospectif
- Les données étudiées :
 - L'épidémiologie :
 - Age lors de la consultation
 - Age de début des symptômes
 - Age de diagnostic d'Allgrove

- Sexe
- Le motif d'hospitalisation
- Les antécédents personnels et familiaux
- La symptomatologie clinique
- Les résultats des explorations paracliniques
- Les traitements
- Les complications
- L'évolution
- Le suivi

La deuxième étape consistait à l'analyse de ces informations sous forme de tableaux et de graphiques.

La troisième était la comparaison des résultats de notre analyse par rapport aux données de la revue de littérature.



Résultats

1. OBSERVATIONS DETAILLEES

1. Observation 1

❖ Interrogatoire :

➤ Identité :

Fille A (Wiam), née le 07/04/2016, âgée de **3 ans et 8 mois**, 2ème d'une fratrie de deux, originaire et habitant à **Tifelt**, Ramédiste.

➤ Motif d'hospitalisation : **Asthénie intense**

➤ Antécédents :

▪ Personnels :

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement médicalisé par voie basse avec anamnèse infectieuse négative.
- Cri immédiat sans notion de souffrance néonatale.
- Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge d'un an et demi.
- Diversification à 6 mois.
- Bon développement psychomoteur.
- Vaccination à jour selon PNI.
- Pas de notion de contagé tuberculeux .
- Pas de notion d'infection à répétition .

▪ Familiaux :

- Mère âgée de 27 ans, femme au foyer, G₃P₃E₂, bien portante, sans antécédents.

- Père âgée de 32 ans, maçon, bien portant, sans antécédents.
- **Consanguinité de 1^{er} degré (cousins germains).**
- Sœur âgée de 6 ans, scolarisée, bien portante.
- **Sœur, décédée à 20 jours de vie, notion d'hospitalisation en service de réanimation néonatale pendant 5 jours, cause de décès non documentée.**

➤ **Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte à la naissance par la présence d'une **alacrymie** congénitale isolée.

A l'âge de 2 ans, l'évolution a été marquée par l'installation d'une **asthénie** d'aggravation progressive associée à une **hyperpigmentation cutanée** au niveau de la face et des mains et à des **régurgitations alimentaires** non améliorées sous antiémétiques avec une **stagnation pondérale**.

La symptomatologie actuelle remonte à 3 mois par l'apparition d'une **épigastrie** postprandiale modérée sans irradiation, ce qui a motivé une consultation au CHP de Khemisat avec bilan étiologique en faveur d'une **insuffisance surrénalienne périphérique**.

La patiente a été mise sous **hydrocortisone 10 mg /j** depuis 2 mois interrompu pendant une semaine ce qui a abouti à l'aggravation de son état.

Le tout évoluant dans un contexte d'**altération de l'état général** avec amaigrissement non chiffré et d'apyrexie.

❖ Examen clinique :

➤ Examen général :

- Enfant conscient, tonique, bien orientée dans le temps et l'espace.
- Poids = 15 kg ⊥
- Taille = 98 cm ⊥
- Indice de masse corporelle = 15.6 kg/m^2
- Périmètre crânien = 50.5 cm ⊥
- Température = 36.5°C
- Tension artérielle = 90/50 mmhg
- Temps de recoloration ≤ 3 secondes
- Fréquence cardiaque = 112 battements /min
- Fréquence respiratoire = 25 cycle/min
- Glycémie capillaire = 0.56
- Bandelette urinaire indisponible

➤ Examen cutanéomuqueux :

- **Mélanodermie** homogène faciale, au niveau des mains, et des cicatrices .
- **Cyanose péribuccale**
- **Pli de dénutrition**
- Pas d'hyperkératose palmoplantaire
- Pas de cutus anserine



- Conjonctives normo colorées
- Présence de **taches noires au niveau de la conjonctive sclérale**
- Pas de rougeur oculaire



Figure 1: patiente A

➤ Examen abdominal :

- Présence de **macules hyper pigmentés péri-ombilical**
- Pas de masse la palpation
- Abdomen indolore
- Pas d'hépatosplénomégalie
- Pas de contact lombaire

➤ Examen cardio vasculaire :

- TA : 9/5
- FC 130
- B1B2 bien perçus
- Pas de bruit surajouté
- Tous les poux sont présents et symétriques
- Pas de souffle à l'auscultation des gros axes vasculaires

➤ Examen neurologique :

- Station debout normal
- Romberg négatif
- Marche et demi-tour normaux
- Force musculaire :
- Segmentaire : 5/5 au MS et 5/5 au MI
- Globale : tient le mingazzini et le barré
- Sensibilité normale

- Coordination :
- Manœuvre doigt-nez bien effectuée
- Manœuvre pied-genou difficilement effectuée
- Reflexe ostéotendineux et cutanéomuqueux normaux

➤ **Examen de la cavité buccale :**

- Présence de **carie dentaire**
- Pas de fasciculations de la langue ou de fissuration
- Pas de taches ardoisées
- Pas de mycose

➤ **Examen des organes génitaux externes :**

- S1P1, pas d'hypertrophie clitoridienne, vulve sèche.

Le reste des examens est sans particularités

❖ **Conclusion :**

Enfant de 3ans et huit mois, admis pour asthénie intense, sans antécédents, présentant une alacrymie congénitale puis depuis un an apparition d'une asthénie associé à une hyperpigmentation évoquant une insuffisance surrénalienne et régurgitation alimentaire en faveur d'une achalasie. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'apyrexie, chez qui l'examen trouve une mélanodermie et une Cyanose péri-buccale.

Devant cette triade : alacrymie congénitale, insuffisance surrénalienne primaire +/- achalasie, le syndrome d'Allgrove était suspecté.

Une étude génétique et un bilan étiologique s'impose.

❖ **Les examens complémentaires :**

➤ **Bilan biologique :**

- **Cortisolémie à 8h : 16,59ng/ml**
- **ACTH 869.4ng/L**
- **Ionogramme sanguin :**
 - **Glycémie à jeun 0.38g/l**
 - **Natrémie à 134mq/l**
 - **Kaliémie à 4.4mq/l**

- *Numération de formule sanguine :*

- *HB = 12,5*
- *VGM = 83,9*
- *TCMH = 27,2*

➤ **Endoscopie :**

- *FOGD est revenue sans anomalies*

➤ **Autres :**

- *Examen à la lampe à fente et fond d'œil normaux*
- **Test de schirmer positif**
- *Manométrie n'a pas pu être réalisée par manque de moyens*

➤ **Etude génétique**

- *N'a pas été réalisée par manque de moyens*

❖ **Prise en charge thérapeutique**

Après correction de son hypoglycémie, l'enfant était mise sous traitement substitutif par **Hydrocortisone 10 mg 1cp et demi/j** par voie orale en 2 prises avec **larmes artificielles** hyfresh à la demande et a eu une **carte d'insuffisant surrénalien** avec **éducation** détaillée par rapport à l'évolution de la maladie et les éventuelles complications.

❖ **Surveillance**

La patiente sous dose d'entretien de 15 mg /j D'hydrocortisone consulte régulièrement **chaque 3 mois** avec bilan : ionogramme sanguin, NFS

❖ **Evolution**

❖ **Clinique :** l'état général de l'enfant s'est **amélioré** sous traitement de remplacement aux glucocorticoïdes, il ne persiste que les **régurgitations alimentaires**

❖ **imagerie :** TOGD en cours

2. Observation 2

❖ Interrogatoire :

➤ Identité :

Enfant B de sexe **masculin**, âgé de **2 ans et 4 mois**, issu d'une fratrie de deux.

➤ Motif d'hospitalisation : vomissements

➤ Antecedents

▪ Personnels :

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement médicalisé par voie basse avec anamnèse infectieuse négative.
- Cri immédiat sans notion de souffrance néonatale.
- Poids de naissance = 3 Kg500
- Pas de retard psychomoteur.
- Vaccination à jour selon PNI.
- Pas de notion de contagé tuberculeux .
- Pas de notion d'infection à répétition .

▪ Familiaux :

Pas de consanguinité chez les parents

Frère avait même pathologie décédé à l'âge de 5 ans

Mère opérée pour goitre simple actuellement sous lévothyrox 125µg/j

Père bien portant sans ANTÉCÉDENTS

➤ Histoire de la maladie :

Remonte à la naissance par la présence d'une **alacrymie** puis apparition de **vomissements** avec notion d'**amaigrissement** ayant motivé une fibroscopie et un TOGD revenus normaux, l'enfant était mis alors sous traitement symptomatique.

A l'âge de 1 an et 9 mois, un épisode de **convulsion** puis un épisode de **perte de conscience** sur hypoglycémie sont survenues, après exploration, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne a été retenu devant une **cortisolémie de 08h à 28ng/ml** et une **ACTH à 1348ng/l** avec **aldostéronémie inférieure à 50 pmol/l**, l'enfant alors était mis sous **HSHC** puis relais par voie orale à la dose de 1/4cp en deux prises journalières.

Au cours du suivi du patient, la dose d'hydrocortisone a été augmentée à 1/2cp en deux prises par jour.

A l'âge de 2 ans et 4 mois, les vomissements persistent toujours avec **altération de l'état général**.

❖ Examen clinique :

➤ Examen général :

- Pression artérielle = difficile à prendre enfant très agité
- **Pâleur** cutanéomuqueuse, **cachectique**, **pli de dénutrition**
- **Fonte musculaire** avec **signe de pantalon**
- Poids : 9 Kg (**-3DS**)
- Taille : 84 cm
- Indice de masse corporelle: 12 ,86 Kg/m² (**-3DS**)
- Surface cutanée =0.43m²
- **pli de déshydratation**
- Pas de dysmorphie

➤ **Examen cutanéomuqueux : pas de mélanodermie**

➤ **Examen neurologique :**

- Pas de retard mental
- Pas d'hyperreflexie

➤ **Examen de la cavité buccale :**

- Pas de caries ou de perte dentaire

➤ **Examen cardiovasculaire :**

- B1 et B2 bien perçus, pas de souffle.

➤ **Examen pleuro pulmonaire :**

- murmures vésiculaires perçus, pas de râles.

➤ **Examens des organes génitaux externes :**

- Axe gonadotrope : Stade pubertaire : Pilosité P1
- Gonades : Verge = 3cm
- Testicules intra scrotales prepubères

Le reste de l'examen est sans anomalie

❖ **Conclusion 1**

Il s'agit d'un garçon de 2 ans et 4 mois admis pour vomissements, avec ANTÉCÉDENTS familial de frère décédé du syndrome d'Allgrove, présentant un tableau d'insuffisance surrénalienne et d'achalasie, à l'examen présence d'un retard pondéral avec altération de l'état général.

❖ **Discussion**

Un TOGD de nouveau et une évaluation de la fonction surrénalienne s'imposent devant la persistance des vomissements ainsi que l'altération de l'état général.

Devant l'alacrymie et l'insuffisance surrénalienne, le syndrome d'Allgrove était évoqué.

❖ **Examens complémentaires :**

➤ **Biologie :**

- **Cortisol de 08h=28 ng/ml**
- **ACTH=1348ng/l**
- **Aldostérone = <50pmol/l**

➤ **Imagerie :**

- **TOGD= megaoesophage avec stase et passage tardif du produit de contraste en amont d'un rétrécissement serré et médian de l'extrémité distale de l'œsophage**

❖ **Diagnostic retenu :**

Enfant de 2 ans et 4 mois qui présente une alacrymie, une Insuffisance Surrénalienne avec déficit en glucocorticoïdes substitué et déficit en minéralocorticoïde non compensé et une Achalasie confirmant le syndrome de 3A

L'enfant a été vu en consultation d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant de RABAT, un bilan complémentaire a été demandé :

- **Natrémie à 131 mEq/l**
- **Natriurèse à 145mEq/l**
- **Kaliémie à 5.6 mEq/l**

Confirmant le déficit en minéralocorticoïde

❖ **Prise en charge thérapeutique :**

L'indication chirurgicale de l'achalasie a été posée par les chirurgiens infantiles mais vu le faible poids, l'acte chirurgical a été différé recommandant ainsi un suivi sur le plan nutritionnel et endocrinologique.

L'enfant est sous **gavage par sonde nasogastrique**

Il était mis sous 1cp/j d'**hydrocortisone** soit 23.3/ M2 de surface cutanée associé au **Fludrocortisone**.

Et a aussi bénéficié d'une **prise en charge nutritionnelle** avec suivi au service de gastro-entérologie pédiatrique de RABAT.

Avec **Education** thérapeutique et **carte d'urgence**.

Surveillance régulière du poids, TA, natrémie et la vitesse de croissance.

3. Observation 3

❖ Interrogatoire :

➤ Identité :

Enfant C de sexe **féminin** âgée de **2 ans**

➤ Motif d'hospitalisation : hyperpigmentation cutané

➤ Antecedents :

▪ Personnels :

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement médicalisé par voie basse avec anamnèse infectieuse négative.
- Cri immédiat sans notion de souffrance néonatale.
- Poids de naissance = 3 Kg
- Pas de retard psychomoteur.
- Vaccination à jour selon PNI.
- Pas de notion de contagé tuberculeux.
- Pas de notion d'infection à répétition.

▪ Familiaux :

Parents consanguins de deuxième degré

➤ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie correspond à **une alacrymie** depuis la naissance , après 5 mois, une **mauvaise prise pondérale** avec **anorexie** ont été constatée . A l'âge d'un an , l'enfant est devenue **léthargique** puis à 16 mois de vie, une **hyperpigmentation cutané** est apparue .

❖ EXAMEN CLINIQUE :

➤ Examen général :

- **Pâleur cutanéomuqueuse, pli de dénutrition**
- **Rougeur oculaire bilatérale**
- Pression artérielle = 84/43
- Poids : 9 kg (-2DS)

➤ Examen cutané

- Présence de **mélanodermie généralisée**

➤ Examen neurologique

- Pas de retard
- Pas d'ataxie
- Pas d'hyperreflexie

➤ Examen de la cavité buccale :

- Pas de caries ou de perte dentaire

➤ Examen cardiovasculaire :

- B1 et B2 bien perçus, pas de souffle.

➤ Examen pleuro pulmonaire :

- murmures vésiculaires perçus, pas de râles.

➤ Examen des organes génitaux externes :

- Stade pubertaire : P1 S1 A1
- Pas d'ambigüité sexuelle
- Pas d'hypertrophie clitoridienne
- Le reste de l'examen est normal

❖ Conclusion :

- il s'agit d'un enfant de 2 ans, admis pour hyperpigmentation cutanée, avec ANTÉCÉDENTS de consanguinité chez les parents, présentant une alacrymie , mélanodermie évoluant dans un contexte d'altérations de l'état général .

❖ EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

➤ Biologique

- Cortisol de 08h= 0 ng/ml
- ACTH=1040ng/l
- Aldostérone = <50pmol/l
- 17 OHP < 0,3 nmol/L

➤ Imagerie

- Echographie abdominale et TDM sans anomalie
- TOGD= sténose modérée du bas œsophage

➤ Autres :

- Test de schirmer est revenu positif confirmant l'alacrymie



Figure 2: patiente C

❖ **Diagnostic retenu :**

L'alacrymie et l'achalasie ont été confirmés ainsi qu'une Insuffisance Surrénalienne avec **déficit en glucocorticoïdes** et **déficit en minéralocorticoïde** confirmant ainsi le syndrome des 3A

❖ **Prise en charge thérapeutique :**

L'enfant était mis sous **Hydrocortisone** et **Fludrocortisone**

Prise en charge nutritionnelle avec suivi au service de gastro-entérologie pédiatrique de RABAT

Education thérapeutique et **carte d'urgence**

Traitement symptomatique de l'alacrymie

Surveillance : poids, TA, natrémie et la vitesse de croissance

❖ Evolution :

L'évolution était marquée par la disparition de la mélanodermie et diminution du taux d'ACTH par contre, une **hypertension artérielle** est apparue



4. Observation 4

❖ Interrogatoire

➤ Identité :

Fille D, âgée de **5 ans**

➤ Motif d'hospitalisation : **Asthénie** intense

➤ Antécédents :

▪ Personnels :

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement médicalisé par voie basse avec anamnèse infectieuse négative.
- Cri immédiat sans notion de souffrance néonatale.
- Poids de naissance : 3800 mg
- Bon développement psychomoteur.
- Vaccination à jour selon PNI.
- Pas de notion de contag tuberculeux .
- Pas de notion d'infection à répétition .

▪ Familiaux :

- Mère bien portante, sans ANTÉCÉDENTS.
- Père bien portant, sans ANTÉCÉDENTS.
- **Consanguinité** de 3^{eme} degré.
- **frère** âgé de 2 ans et 6 mois, **suivi pour syndrome d'Allgrove**.

➤ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à la naissance par la présence d'une **alacrymie** congénitale isolée.

A l'âge de 5 mois, l'évolution a été marquée par l'installation d'une **asthénie** d'aggravation progressive associée à une **anorexie** et des épisodes de **vomissement**.

A 1 an de vie, une **hyperpigmentation cutanée** généralisée est apparue avec notion de **dysphagie**.

❖ Examen physique

➤ Examen général :

Enfant conscient, tonique, bien orientée dans le temps et l'espace.

Poids = 8.300 g (– 1.27 SD) ; Taille = 67 cm (– 2.84 SD) ;

Indice de masse corporelle = 18.48 kg/m²

PC normal ; T = 37°C

TA = 84/43 mmHg ; Fréquence cardiaque normale ; Eupnéique

Glycémie capillaire dans les normes ; Bandelette urinaire négative

➤ Examen cutanéomuqueux :

Mélanodermie généralisée

➤ Examen cardiovasculaire – pleuropulmonaire - abdominal: normal

➤ Examen neurologique : normal

Le reste des examens est sans particularités

❖ Conclusion :

Enfant de 5 ans, admis pour asthénie, antécédent familial de consanguinité parentale, présentant une alacrymie congénitale puis une asthénie à 5 mois et une

hyperpigmentation généralisée avec dysphagie à 1 an. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'apyrexie, chez qui l'examen trouve une mélanodermie et un retard staturo-pondéral.

Devant ce tableau clinique, l'enfant a reçu une thérapie de remplacement à l'**hydrocortisone** avec une dose de charge à 10 mg/m² /jour associé à **des larmes artificielles** et de la **vitamine A topique**.

❖ **Les examens biologiques :**

➤ **Bilan biologique :**

NFS, ionogramme et créatininémie normaux

Cortisolémie à 8h indétectable à moins de 0.3nmol/l

ACTH à 228.8 pmol/L

➤ **Imagerie :**

TOGD était normal

➤ **Autres :**

Test de schirmer a confirmé l'alacrymie.

❖ **Discussion diagnostique :**

Devant l'insuffisance surrénalienne primaire associée à l'alacrymie, le diagnostic de syndrome d'Allgrove était retenu.

❖ **Surveillance régulière :**

A l'âge de 2 ans :

➤ **Clinique :**

Hypertension artérielle à 120/70 mmHg

Perte partielle des dents de lait.

La patiente avait présenté une **cyanose périorale** avec **froideur des extrémités**.

➤ **Biologique :**

Aldostérone plasmatique à 170 pmol/l (taux de référence : 22–477)

L'activité rénine plasmatique à 359.7mUI/l avec ration rénine/aldostérone normal

Une hyponatrémie à 126 mmol/l avec hypernatrurèse à 35 mmol/24h

➤ **Imagerie :**

TOGD a montré un œsophage dilaté avec un rétrécissement distal.

La manométrie n'a pas été réalisée en raison de l'âge du patient.

Echocardiographie était normale.

❖ **Evolution:**

Le diagnostic de **déficit en minéralocorticoïdes** a été alors posé et traité à la **Fludrocortisone** en raison de 50 µg par jour.

Après 10 mois de traitement à base de Captopril, la pression artérielle s'est normalisée à 90/50 mmHg et le traitement antihypertensif a été arrêté.

Devant l'achalasie, une **oesophago-cardiomyotomie avec fundoplicature** était effectuée. L'enfant est devenue asymptomatique pendant environ 19 mois, mais la dysphagie est réapparue et a été traitée par **dilatation pneumatique de l'œsophage**.

Un an plus tard, les symptômes sont réapparus et une **dilatation par ballonnet** a de nouveau été faite, mais sans soulagement des symptômes à ce moment.

A l'âge de 3 ans et six mois, son poids s'est stabilisé à 10 kg (- 2,5 DS) et une **sonde de gastrostomie** a été mise en place.

Actuellement, la patiente est âgée de cinq ans, pèse 15 kg (- 1,5 DS) et mesure 97 cm (- 2 DS).

5. Observation 5

❖ Interrogatoire

➤ Identité :

Garçon E, âgé de **15 mois**, frère du cas précédent.

➤ Motif d'hospitalisation : **Hyperpigmentation cutanée**

➤ Antécédents :

▪ Personnels :

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement médicalisé par voie basse avec anamnèse infectieuse négative.
- Cri immédiat sans notion de souffrance néonatale.
- Poids de naissance : 3400 mg
- Bon développement psychomoteur.
- Vaccination à jour selon PNI.
- Pas de notion de contagé tuberculeux .
- Pas de notion d'infection à répétition .

▪ Familiaux :

- Mère bien portante, sans ANTÉCÉDENTS.
- Père bien portant, sans ANTÉCÉDENTS.
- **Consanguinité** de 3^{eme} degré (cousins germains).
- **Sœur** âgée de 5 ans **diagnostiquée par le syndrome d'Allgrove**.

➤ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à la naissance par la présence d'une **alacrymie** congénitale isolée.

A l'âge de 9 mois, une notion d'**asthénie** associée à une **anorexie**.

Depuis 3 mois, une **hyperpigmentation cutanée** d'aggravation progressive est apparue.

❖ Examen physique

➤ Examen général :

- Enfant conscient, tonique, bien orientée dans le temps et l'espace.
- Poids = 9 kg (**- 2 DS**) ;
- Taille = 75 cm (**- 2 DS**);
- Indice de masse corporelle = 16 kg/m²
- Périmètre crânien normal ;
- T = 37°C
- TA = 83/50 mmHg ;
- Fréquence cardiaque sans anomalies ; Eupnéique
- Dextro normal ; Bandelette urinaire négative
- **Un long philtrum et une lèvre supérieure étroite** ont été observés.



Figure 3: Un long philtrum et une lèvre supérieure étroite (patient D)

➤ **Examen cutanéomuqueux :**

Mélanodermie généralisée

➤ **Examen Cardiovasculaire – Pleuropulmonaire - Abdominal:** sans particularités

➤ **Examen neurologique :** normal

➤ **Examen des organes génitaux externes** était aussi sans anomalies

Le reste des examens est sans particularités

❖ **Conclusion :**

Enfant de 15 mois, admis pour hyperpigmentation cutanée, antécédents familiaux de consanguinité parentale et de syndrome d'Allgrove chez la sœur, présentant une alacrymie congénitale puis une asthénie et une hyperpigmentation généralisée. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'apyrexie, chez qui l'examen trouve une mélanodermie, un retard staturo-pondéral et une dysmorphie faciale.

❖ Les examens biologiques :

➤ Bilan biologique :

NFS, créatininémie normale et ionogramme montrant une kaliémie à 4.3 mmol/L et natriurèse à 20 mmol/24 h.

Cortisolémie à 8h indétectable à moins de 0.3nmol/l

ACTH à 416 pmol/L

➤ Imagerie :

TOGD était normal

➤ Autres :

Test de schirmer à 4 mm confirmant une sévère alacrymie .

Les tests génétiques ont confirmé une **mutation homozygote c.1331 + 1G > A** du gène AAAS.

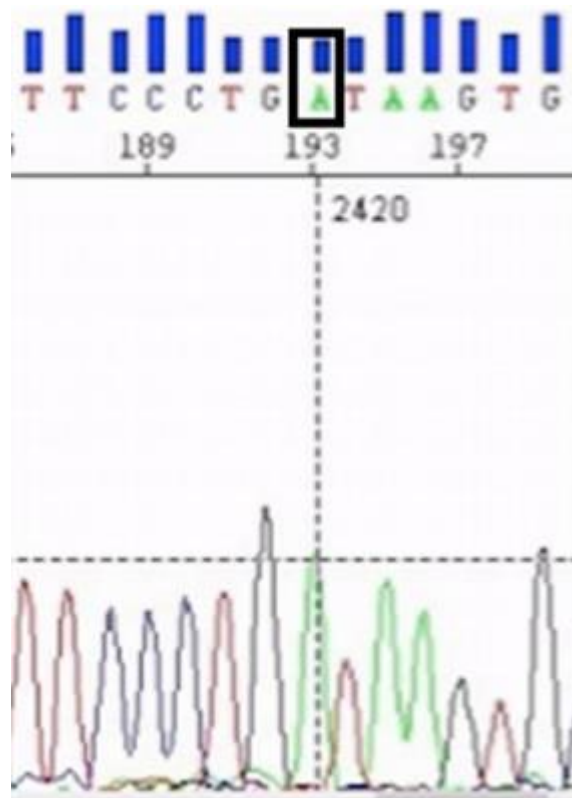


Figure 4: Séquençage de l'ADN montrant une mutation c.1331 + 1G > A du gène AAAS

❖ Discussion diagnostique :

Le diagnostic de syndrome d'Allgrove était confirmé.

L'enfant a reçu une thérapie de remplacement à l'**hydrocortisone** avec une dose de charge à 10 mg/m² /jour associé à des **larmes artificielles** et de la **vitamine A topique**.

❖ Surveillance régulière :

A l'âge de 2 ans et demi :

- **Clinique** : dysphagie et des vomissements récurrents
- **Imagerie** : TOGD a montré une **achalasie de l'œsophage inférieur au niveau du cardia**.

❖ **Evolution:**

L'enfant a présenté par la suite **une perte partielle des dents de lait.**



Figure 5: perte partielle des dents de lait

II. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Notre série comporte 5 cas diagnostiqués du syndrome d'ALLGROVE.

1. Epidémiologie :

- **AGE DE DÉBUT:**

Le début de la symptomatologie a été remarqué chez tous nos 5 cas depuis la naissance.

L'âge de la 1^{ère} consultation :

Table 1: représentation de l'âge des patients lors de la 1^{ère} consultations

Patients	A	B	C	D	E
Age	2 ans	avant 1 an et demi	5 mois	5 mois	9 mois

L'âge des patients lors de leur première consultation varie entre 5 mois et 2 ans de vie.

- **L'ÂGE Du diagnostic :**

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 2 ans et 9 mois et se situe remarquablement entre 15 mois et 5 ans.

Table 2: représentation des patients selon l'âge de consultation

Patients	A	B	C	D	E
Age (ans)	3.8	2.4	2	5	1.3

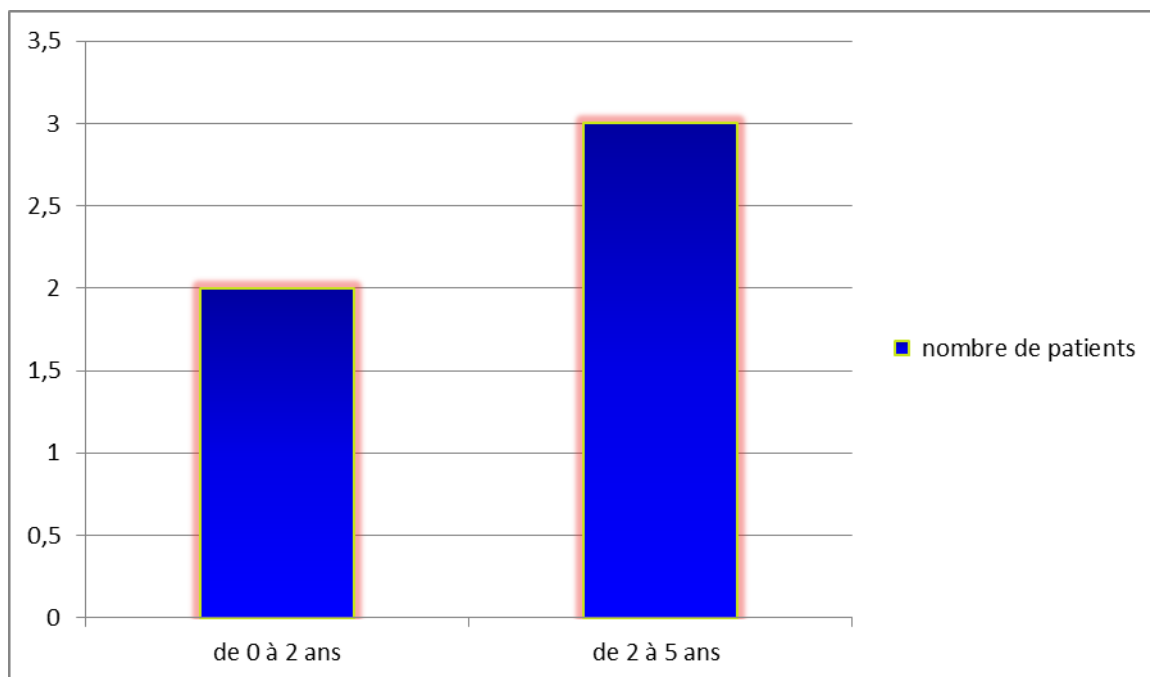


Figure 6: Répartition des patients selon l'âge de consultation

- **De la consultation au diagnostic :**

Table 3: Représentation de la durée entre la 1ere consultation et le diagnostic

	1ere consultation	diagnostic	durée entre les deux
A	2	3,8	1,8
B	1,5	2,4	0,9
C	0,5	2	1,5
D	0,5	5	4,5
E	0,9	1,3	0,4

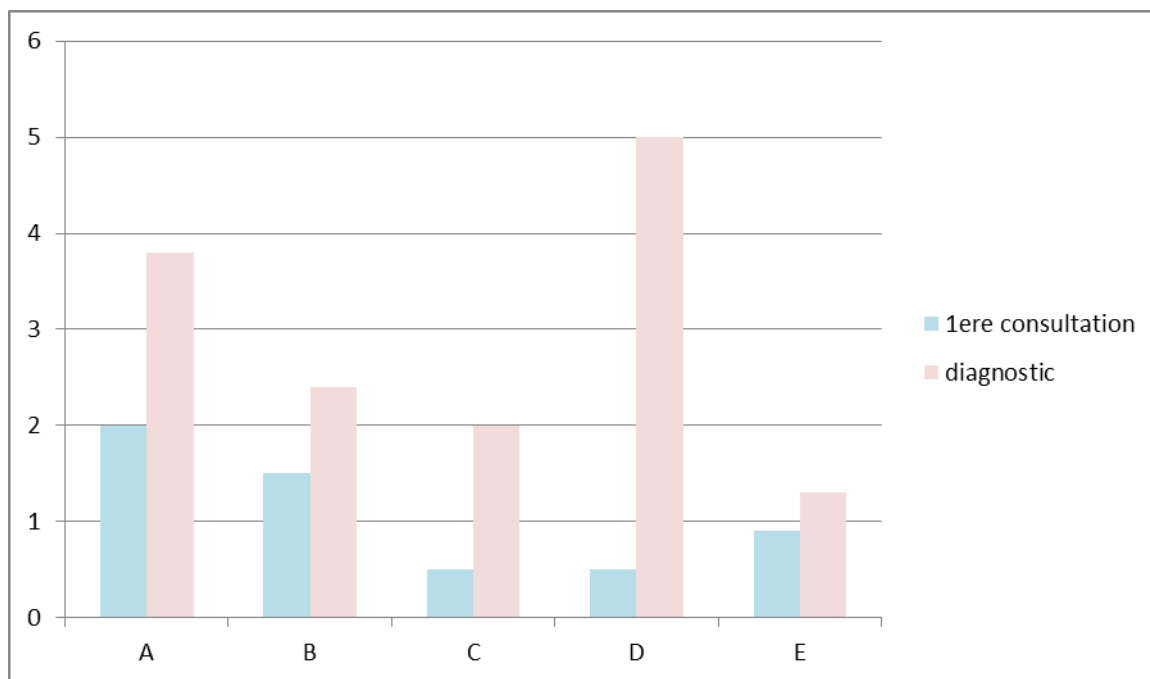


Figure 7: Comparaison entre l'âge de la 1ere consultation et celui du diagnostic

La durée moyenne entre l'âge de la 1ere consultation et celui du diagnostic est de 1 an et 8 mois, variant entre 4 mois jusqu'à 4 ans et demi.

- **Sexe :**

Table 4: Répartition des patients selon le sexe

	Sexe féminin	Sexe masculin
Nombre de cas	3	2
Pourcentage (%)	60	40

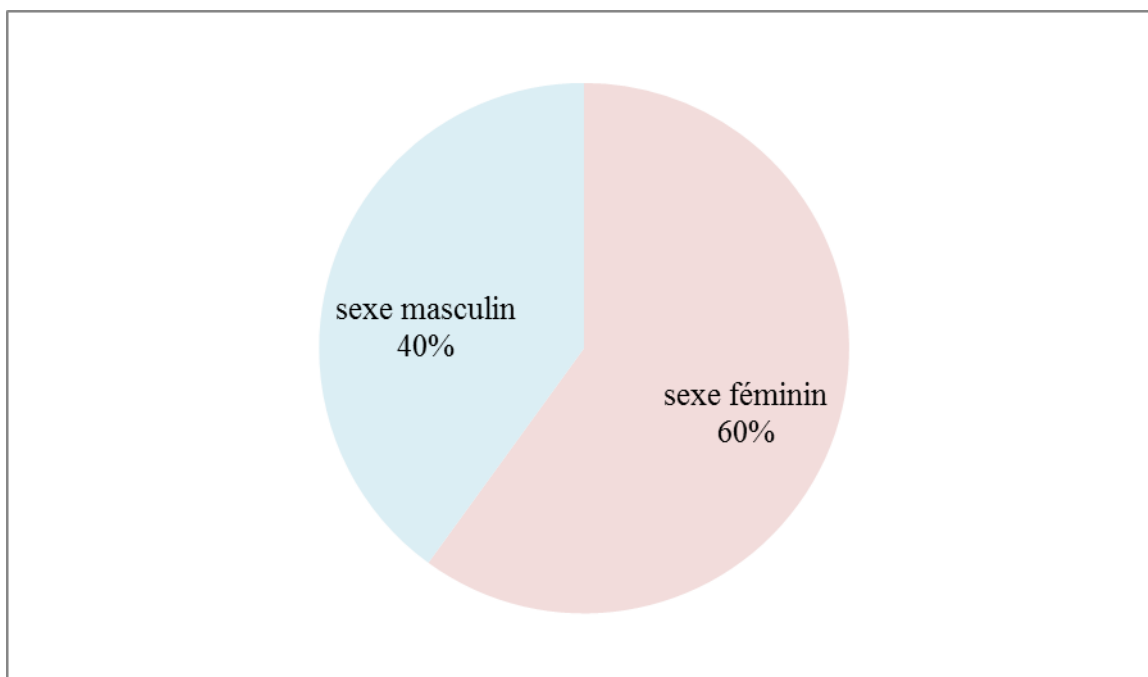


Figure 8: Répartition des patients selon le sexe

Dans notre série, on note une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.67.

2. Les antécédents :

- **Consanguinité :**

Table 5: répartition des patients en fonction de la consanguinité des parents.

	Consanguins	Non consanguins
Nombre	4	1
Pourcentage %	80	20

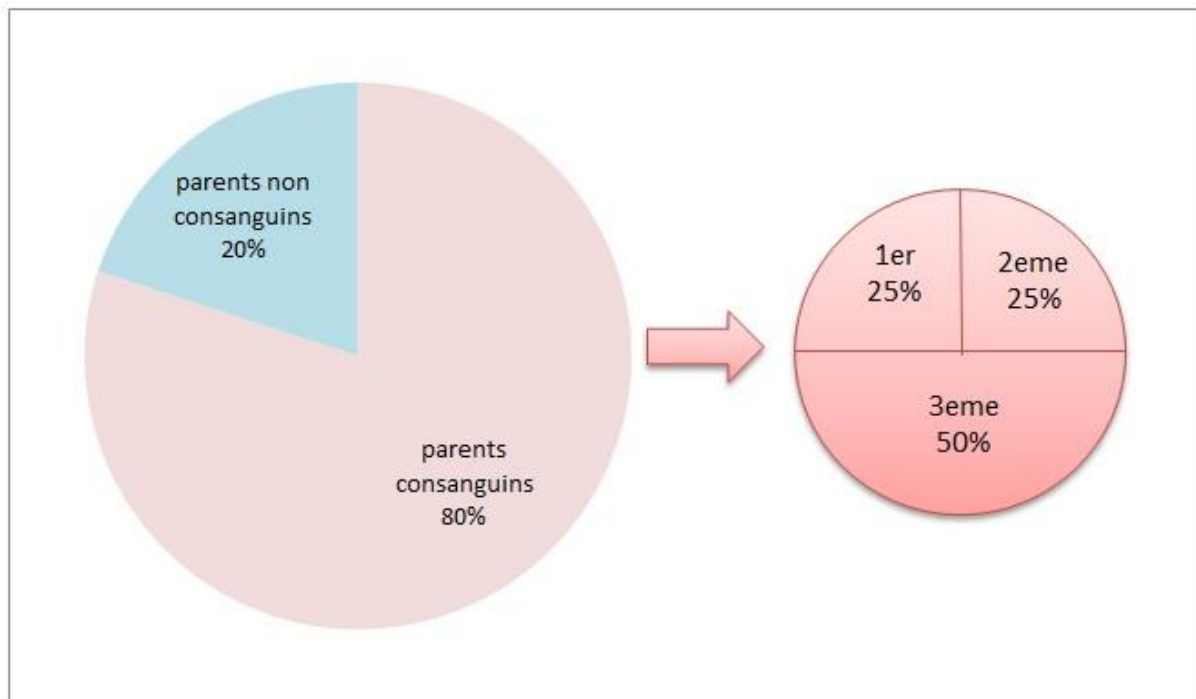


Figure 9: Répartition des patients en fonction de la consanguinité des parents

On remarque que 80% des patients sont issus de parents consanguins dont 50 % de troisième degré, 25% de 1^{er} et 25% de 2eme degrés alors que 20% ne le sont pas ce qui nous laisse penser à une mutation de novo.

•**Fratrie :**

Table 6: Répartition des antécédents de frères décédé
ou atteinte du syndrome d'Allgrove

	Frères décédés	Syndrome d'Allgrove
Nombre de patients	2	3
Pourcentage (%)	40	60

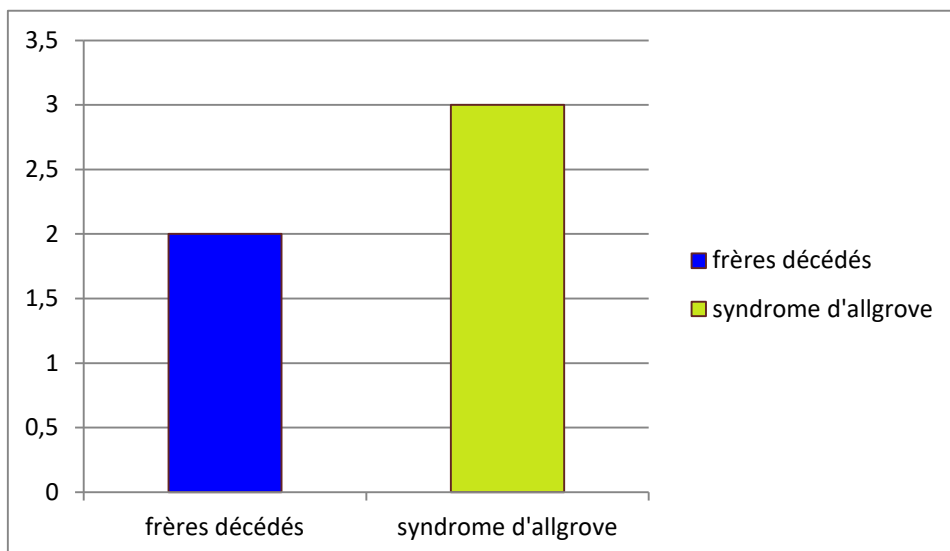


Figure 10: Répartition des antécédents de frères décédé ou atteinte du syndrome d'Allgrove

On constate que chez 2 patients, il y a eu des décès dans la fratrie , l'un était atteint d'Allgrove et l'autre est décédé à 20 jours de vie dont le motif de décès est inconnu , ce qui peut être du à une éventuelle hypoglycémie passée inaperçue . on remarque aussi que 3 de nos patients avaient des cas similaires dans la fratrie.

3. Motif d'hospitalisation :

Table 7: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

	Nombre
Asthénie	2
Vomissement	1
Hyperpigmentation cutanée	2

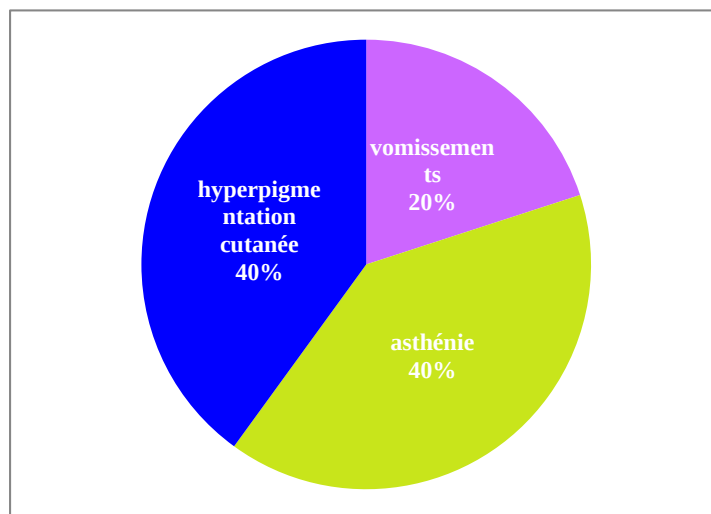


Figure 11: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Dans notre série de cas, 80% des patients ont été hospitalisés devant une asthénie ou une hyperpigmentation cutanée alors qu'uniquement 20 % le sont devant des vomissements.

D'autres symptômes ont également été constatés dans les hospitalisations antérieures mais n'ont pas abouti au diagnostic d'Allgrove.

4. Signes fonctionnels :

Table 8: Répartition des patients selon leurs signes fonctionnels

	Nombre	Age moyen d'apparition	Pourcentage (%)
Alacrymie	5	A la naissance	100
Douleur abdominale	1	5 ans	20
Vomissements	1	1 an et demi	20
Dysphagie	2	1 an et demi	40
Hyperpigmentation cutanée	4	1 an et 4 mois	80
Asthénie/léthargie	4	1 an	80
Amaigrissement/stagnation pondérale	3	2 ans et 3 mois	60
Anorexie	2	7 mois	40
Convulsion	1	1 an et 9 mois	20
Perte de connaissance	1	1 an et 9 mois	20

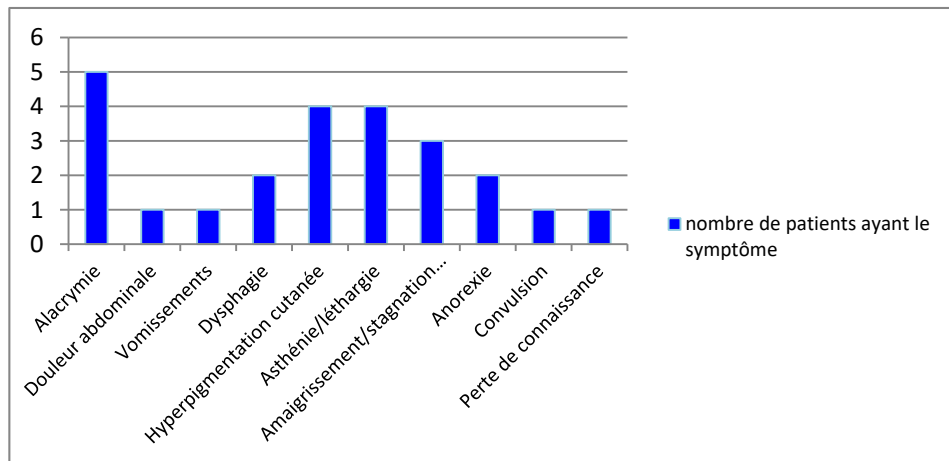


Figure 12: Répartition des patients selon leurs signes fonctionnels

On constate que nos 5 cas ont tous présenté une alacrymie congénitale, le 2eme symptôme le plus trouvé dans notre série correspondait à l'hyperpigmentation cutanée chez 4 patients ainsi que l'asthénie en raison de 4 aussi.

Alors que les signes fonctionnels liés à l'hypoglycémie chez nos patients ne représentaient que 20% chacun.

5. Signes physiques :

Table 9: répartition des patients selon leurs signes physiques

Les signes physiques	Nombre	Pourcentage (%)
mélanodermie	4	80
Cyanose péribuccale	1	20
Pli de dénutrition	3	60
Hyperpigmentation sclérale	1	20
Caries dentaires/perte de dents	2	40
Cachexie	1	20
Retard pondéral ou staturo-pondéral	4	80
Fonte musculaire	1	20
Pâleur cutanéomuqueuse	2	40
Dysmorphie faciale	1	20
Rougeur oculaire	1	20

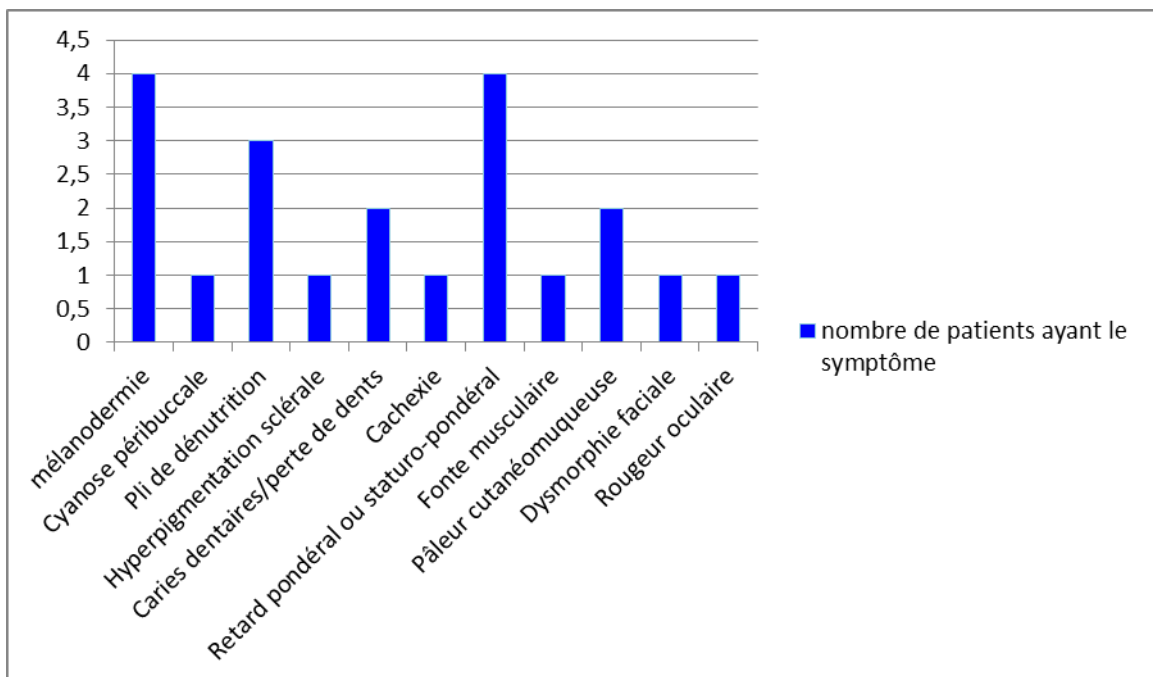


Figure 13: répartition des patients selon leurs signes physiques

Les signes physiques les plus présents dans notre série de cas sont la mélanodermie et le retard staturo-pondéral qui représentent 80% chacun. Ensuite on note la présence du pli de dénutrition chez 60 % de nos cas. La pâleur cutanéomuqueuse et les anomalies dentaires correspondent à 40 %. Alors que le reste des signes n'était retrouvé que chez 20 %.

- Poids-taille :

Table 10: Les variations de retard de croissance observé

	Nombre de cas	DS
Croissance normale	1	-
Retard pondéral isolé	2	Varie entre -2DS et -3DS
Retard staturo-pondéral	2	Le poids varie entre -1.27 et – 2 DS La taille entre -2 et -2.84 DS

On remarque que 80% de nos cas ont présenté un défaut de croissance plus ou moins profond ; ceci peut-être en rapport avec la dénutrition due aux difficultés d'alimentation vu que ces mêmes patients ont décrit sur le plan clinique une anorexie, dysphagie et vomissements.

- Mélanodermie :

La distribution de la mélanodermie était remarquée sur les zones de friction, les zones photo exposées, les plis, les organes génitaux ainsi que la face antérieure du ventre. Témoignant de l'hypersécrétion d'ACTH.

- Hyperpigmentation sclérale :

Des taches grisâtres bilatérales sur la conjonctive sclérale, ont été observées chez un seul cas.

- Dysmorphie faciale :

Chez un seul patient, une dysmorphie faciale à type de long philtrum et lèvre supérieure mince ont été remarqués.

6. Les examens complémentaires :

❖ Biologie :

➤ Bilan hormonal :

Table 11: Les anomalies retrouvées dans le bilan hormonal

	Valeurs de référence	Valeur moyenne	Nombre de valeur anormale
Cortisolémie de 8h	37-194 ng/L	9.04 ng/l	5
Acth plasmatique	5-60 ng/L	1237.7 ng/l	5
Aldostéronémie	111 – 860 pg/mL	90pmol/l	2
Rénine plasmatique	1 - 5 ans: <380 mIU/L	359.7 mUI/l	0
17-ohp	Inférieur à 3.3 nmol/L	0.3	0

Les valeurs de référence varient en fonction des techniques de dosage et les facteurs de conversion des unités selon l'hormone (voir annexe).

Dans notre série de cas, l'ACTH plasmatique est élevée et la cortisolémie de 8h éffondrée chez 100% des patients, leurs valeurs variaient respectivement entre 869.4 à 1891 ng/ml et entre 0 à 28 ng/ml.

➤ Ionogramme sanguin :

Table 12: Les anomalies retrouvées à l'ionogramme sanguin

	Valeur moyenne	Nombre de valeur anormale
Kaliémie (meq/l)	4.8 meq/l	1
Natrémie (meq/l)	130.3 meq/l	2
Natriurèse (mmol/24h)	66.7 mmol/l	2
Glycémie à jeun (g/l)	0.52 g/l	1

On constate que 2 des patients ont présenté une hyponatrémie dont un avait également une hyperkaliémie.

Dans un seul cas, une hypoglycémie était détectée à 0.38 g/l au cours de l'hospitalisation alors qu'un autre cas aussi avait présenté une hypoglycémie en ambulatoire

❖ Imagerie

➤ TOGD

Table 13: Répartitions des cas en fonction des résultats de TOGD

	Sans anomalie	Positif au 1 ^{er} TOGD	Positif au 2eme TOGD
Nombre de cas	1	2	2

Dans notre étude, 60% des TOGD faite sont revenus normaux dont 40% refaits après un délai de temps ont montré une achalasie de l'œsophage. Le reste des cas avaient d'emblée des anomalies du TOGD.

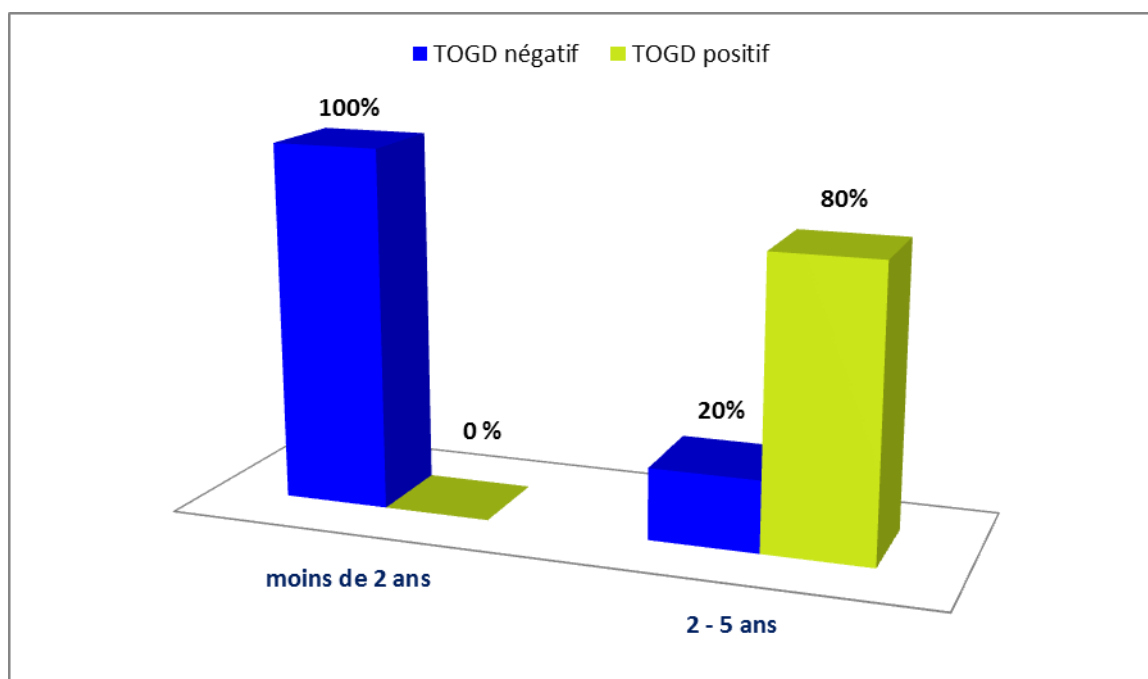


Figure 14 : répartitions des résultats de TOGD en fonction de l'âge

➤ Manométrie

On n'a pas pu réaliser de manométrie chez nos patients soit par manque de moyens soit par inadéquation de l'âge.

➤ Test de schirmer :

80 % des patients avaient un test de schirmer positif confirmant l'alacrymie ; dans 20% des cas l'examen n'a pas été réalisé.

❖ Etude génétique :

Par manque de moyens, l'étude génétique n'a pu être faite que dans un seul cas ayant montré une mutation homogène c.1331 + 1G > A du gène AAAS.

7. Traitement

❖ Traitement de la phase aigue

Table 14: Patients ayant présenté une situation d'urgence

<i>L'urgence</i>	<i>Nombre</i>
Hypoglycémie	2
Convulsion	1
ISA	1
Déshydratation	1

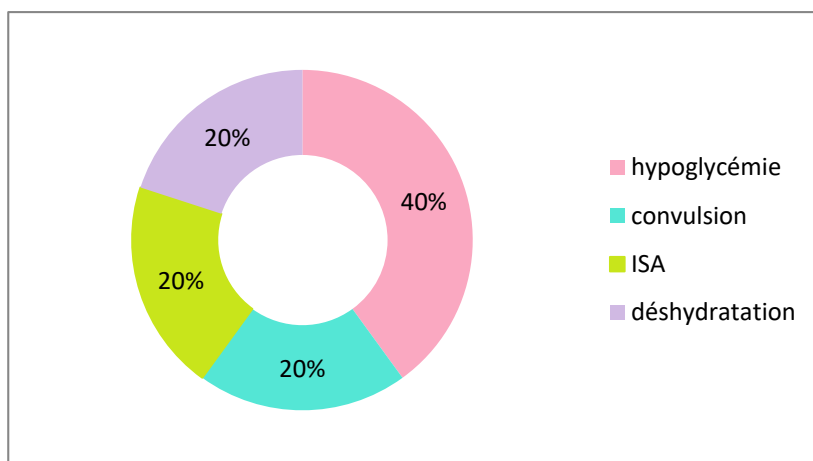


Figure 15 : les différentes situations d'urgence rencontrées

➤ **L'hypoglycémie :**

Deux de nos patients ont présenté des épisodes d'hypoglycémie, l'une s'est manifesté par une convulsion et l'autre par une léthargie et ont été mis sous 2cc/kg de sérum glucosé 10% en perfusion intra veineuse lente avec surveillance de la glycémie capillaire et des électrolytes.

➤ **Les convulsions :**

Faisaient suite à l'hypoglycémie ;

La conduite a consisté en la libération des voies aériennes, position latérale de sécurité et administration de 0.5 mg /kg de valium en intra rectal.

Déshydratation

Dans notre étude, la déshydratation survenait suite à des épisodes fréquents et chroniques de vomissements non compensés et ont été prise en charge comme suit :

Réhydratation au sérum salé 9% en bolus de 20 cc/ kg en 20 min puis en perfusion alterné par du sérum glucosé 5% avec correction des électrolytes tout en surveillant l'ionogramme et la diurèse.

➤ **ISA :**

Dans notre cas, l'ISA s'est manifesté par un tableau de douleur abdominale avec altération de l'état général déclenché par une suspension de la prise de glucocorticoïdes (par manque de moyens).

Notre patiente a bénéficié de :

Réhydratation parentérale en raison de 2,5-3 l/m² de sérum glucosé G 5% associée à du NaCl : 10-15 mEq/kg/j sans KCl.

Glucocorticoïde : HÉMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE injectable (ampoule 100 mg) à la posologie de 2 mg/kg/6 h en IM

❖ **Traitement au long terme :**

➤ **Déficit en glucocorticoïdes :**

Tous les patients ont été mis sous L'hydrocortisone par voie orale en 2 ou 3 prises à raison de 10 à 20 mg/m²/j.

➤ **Déficit en minéralocorticoïde:**

Dans 60% de nos cas , une prescription de minéralocorticoïde, La fludrocortisone à la dose de 50 à 100 µg/j était nécessaire .

➤ **Devant l'alachrymie :**

On a eu recours aux substituts de larmes chez tous les patients dont un seul en association avec un topique de vitamine A.

➤ **Devant l'achalasie :**

L'indication de myotomie de HELLER avec fundoplicature était posée dans 20% des cas , avec rechute après 19 mois de disparition des symptômes ce qui a motivé une dilatation pneumatique qui était suivie encore de la récurrence , une deuxième dilatation était tentée sans amélioration , on a eu recours alors à une sonde de gastrostomie.

Chez un autre cas la chirurgie était reportée puisque le patient n'était pas bon candidat à celle-ci, et a bénéficié de gavage par sonde nasogastrique.

Dans 20%, il n'y avait pas d'anomalie décelable, seulement des règles hygiéno-diététiques ont été délivrées.

On a plus d'information concernant le reste des cas.

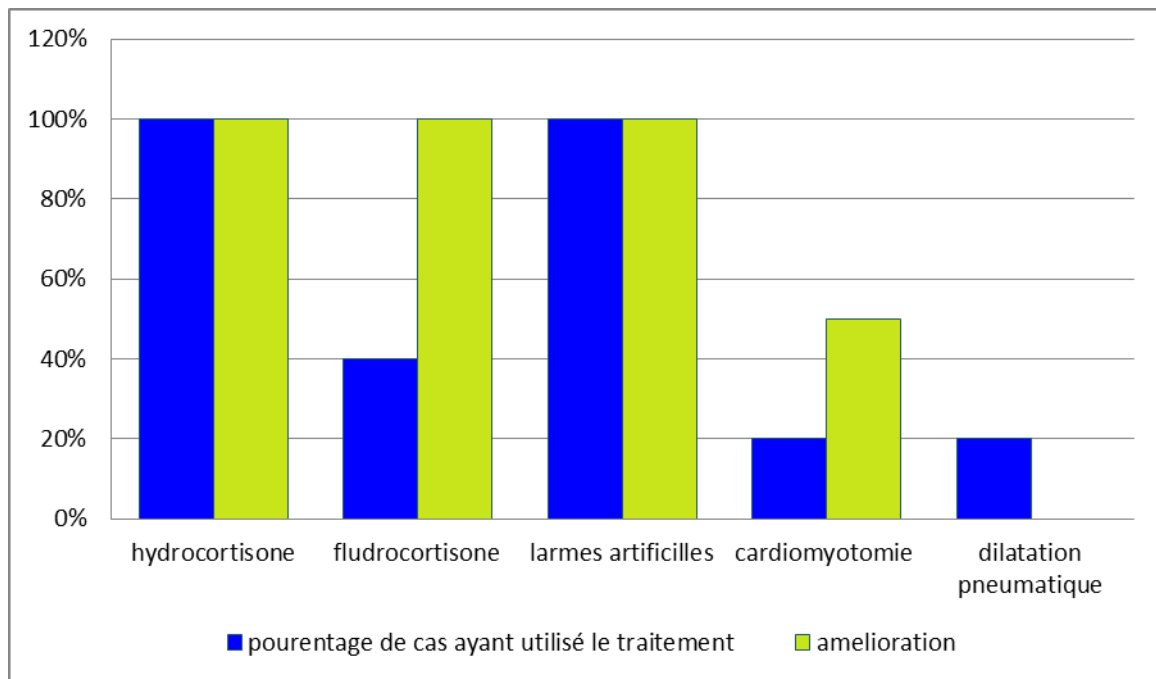


Figure 16: les différents traitements utilisés et leurs résultats

8. Evolution

❖ Clinique

Tous les patients avaient une évolution favorable , à savoir : régression de la mélanodermie , amélioration staturo-pondérale , disparition de l'anorexie et de l'asthénie .

Sauf certains qui ont présenté une hypertension artérielle traitée par captopril avec disparition après 10 mois et d'autres chez qui persistent les régurgitations alimentaires.

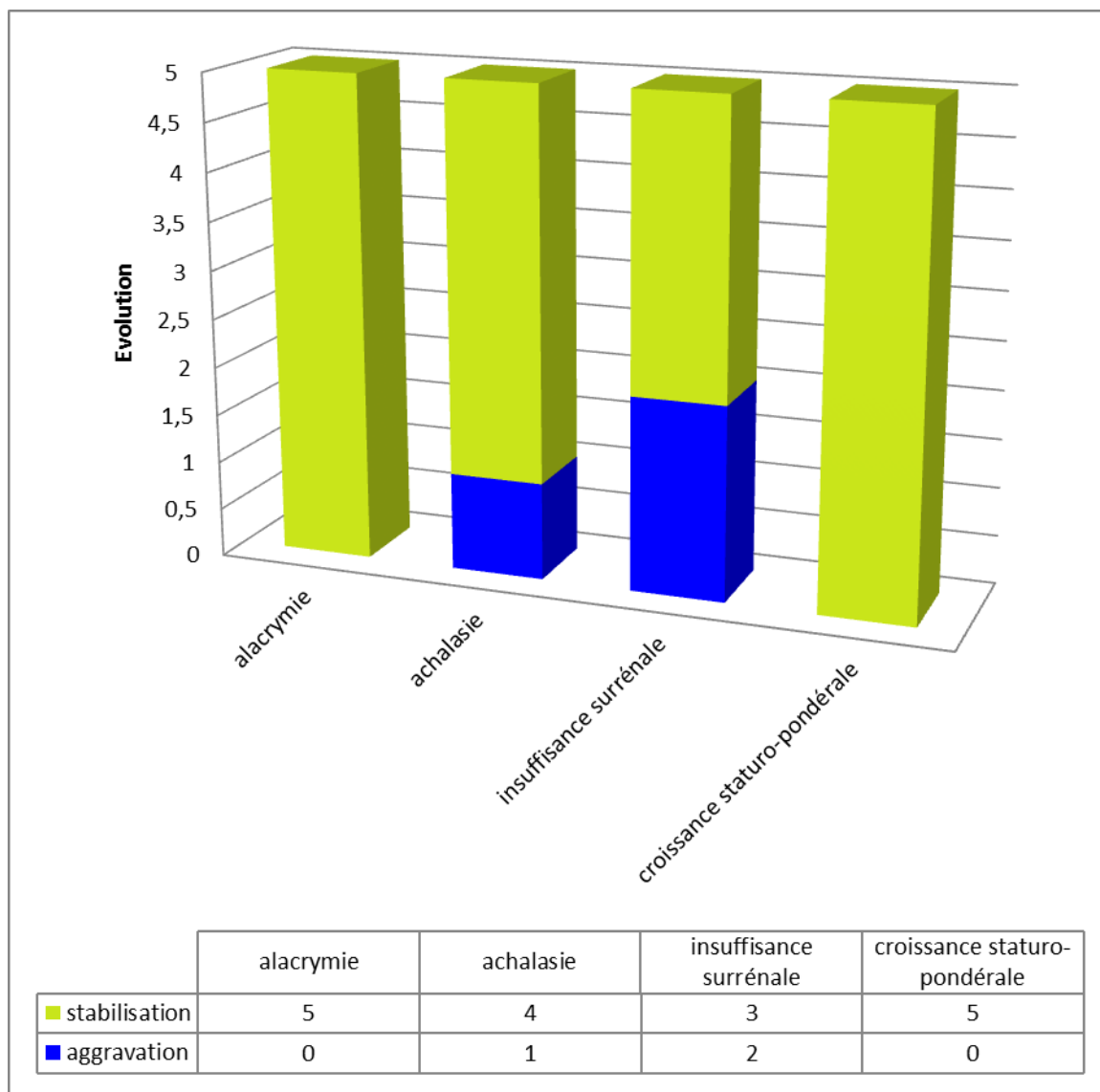


Figure 17: répartition des cas selon l'évolution des anomalies après traitement

❖ **Biologique :**

Pas de données par rapport aux bilans biologiques de contrôle.

9. Suivi

Les cas ont été suivis dans les services d'endocrino-Pédiatrie et gastroentérologique pédiatrique avec des consultations chaque trimestre, avec adaptation posologie au poids, rééducation parentale.

Table 15: Récapitulatif des caractéristiques de notre étude

Patient	A	B	C	D	E
Génotype	-	-	-	-	mutation homozygote c.1331 + 1G > A du gène AAAS
Sexe	F	M	F	F	M
Age	3 ans et 6 mois	2 ans et 4 mois	2 ans	5 ans	15 mois
IMC	15.6	12.86	-	18.48	16
Retard SP	normal	-3DS	-2 DS	-2.84DS	-2DS
Alacrymie	+	+	+	+	+
Traitement	Larmes artificielles	idem	idem	idem	Larmes art.+vitamine A topique
Achalasie	-	+	+	+	+
Traitement	-	inopérable	-	chirurgie	-
Déficit GC	+	+	+	+	+
Traitement	HC 15mg/j	HC 10 mg /j	HC 10mg/j	HC	HC 10 mg/j
Déficit MC	-	+	+	+	-
Traitement	-	FC 50micg/j	FC 50micg/j	FC 50micg/j	-
Complication	Hypoglycémie ISA	Hypoglycémie Convulsion déshydratation	HTA	HTA	Perte de dent
Type du syndrome	2A	3A	3A	3A	3A

Parmi les cas de notre série, la présentation comportant la triade (3A) était plus fréquente à un pourcentage de 80%.



Discussion

I. HISTOIRE

En 1978, Allgrove et ses collègues ont décrit deux paires de frères et sœurs non apparentées présentant une carence isolée en glucocorticoïdes et une achalasie de l'œsophage(3). Cette dernière impliquait un passage retardé de la nourriture dans l'estomac et une dilatation consécutive de l'œsophage thoracique. Trois de ces personnes avaient également une sécrétion de larmes défectueuse, ce qui a conduit les auteurs à supposer que la combinaison de l'achalasie, du déficit surrénalien et de l'alacrymie représentait un trouble familial héréditaire. Les auteurs ont également fait référence aux publications antérieures de Kelch et al ainsi que de Counahan et West, qui ont rapporté des patients présentant une insensibilité surrénalienne héréditaire à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).(4) Allgrove a souligné que ces patients ont développé une achalasie et a suggéré que tous les patients partageaient un syndrome commun.

De même, les patients initialement rapportés comme ayant une achalasie isolée ont ensuite été diagnostiqués d'insuffisance surrénalienne, mettant en évidence la présentation variable de ce syndrome. En effet, le dysfonctionnement surrénalien chez certains patients ne se limitait pas à une carence en glucocorticoïdes, mais il a également été démontré qu'il incluait une carence en minéralocorticoïdes.

En 2000, Tullio et al. ont mis en évidence une liaison entre le gène « AAAS » du syndrome du triple A et le chromosome en12q13. Ce gène code pour une nucléoprotéine dite ALADIN à localisation cytoplasmique dont le rôle n'est pas encore déterminé, mais on suggère qu'elle est impliquée dans le transport nucléocytoplasmique d'une protéine spécifique nécessaire pour le développement et ou l'entretien à la fois du cortex surrénalien, de la glande lacrymale, du sphincter œsophagien, et des neurones. Cette protéine provoque une hypersensibilité cellulaire au stress oxydant et la mort cellulaire. La grande variabilité de la sévérité et l'âge d'apparition, constatée même entre les patients avec la même mutation et les mêmes origines génétiques fait penser que d'autres facteurs peuvent également être impliqués.(5)

Dans les années qui ont suivi, de nombreux auteurs ont publié des rapports similaires qui ont aidé à définir les caractéristiques primaires et associées de ce syndrome. Plusieurs auteurs ont publié des descriptions d'une perturbation autonome plus globale associée à la triade originale d'Allgrove, amenant un auteur à suggérer le nom du syndrome des 4A (**A**chalasia, **A**lacrima, **A**drenal insufficiency, et **A**utonomic abnormalities) (6) . Les troubles autonomes spécifiques décrits dans ce syndrome comprennent des réflexes pupillaires anormaux, une faible variabilité de la fréquence cardiaque et une hypotension orthostatique. (3)

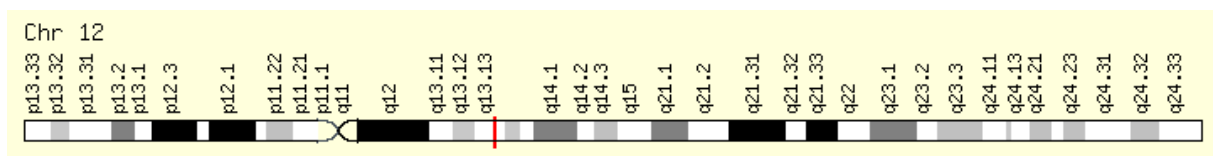


Figure 18: localisation génomique du gène AAAS sur le chromosome 12 (7)

II. EPIDEMIOLOGIE

- **La fréquence**

L'incidence est inconnue, et seuls des rapports de famille et de cas dispersés sont mentionnés dans la littérature. L'examen de plusieurs familles et l'analyse d'une grande famille hautement consanguine prouvent qu'il s'agit d'un syndrome rare avec un héritage autosomique récessif. Le risque probable de récurrence pour les futures grossesses de parents avec un enfant atteint du syndrome d'Allgrove est de 25%. (8) L'incidence réelle est difficile à déterminer en raison de la présentation variable, y compris la mortalité infantile inexpliquée due à une crise surrénalienne et une maladie bénigne qui n'est apparente qu'à l'âge adulte.

Les patients atteints du 3A présentent une variété de mutations composées homozygotes ou hétérozygotes, entraînant souvent une protéine raccourcie.(9) Dans une étude couvrant 30 ans, 47 mutations différentes ont été décrites, dont 20 mutations de site d'épissage ou de décalage de cadre (43 %), 16 mutations non-sens (34 %), 10 mutations faux sens (21 %) et une délétion intra-génique de 3,2 kb médiée par Alu (2 %).(10) Il est également important de noter que si le diagnostic du syndrome 3A peut être posé sur la base de l'analyse génétique moléculaire du gène AAAS, certains individus ne présentent pas de mutation du gène AAAS, ce qui suggère que d'autres mécanismes génétiques sont impliqués.(11) Récemment, deux nouveaux gènes, GMPPA et TRAPPC11, ont été associés aux phénotypes du syndrome "triple A-like".(8)

- **Ethnie**

Le syndrome d'Allgrove est considéré comme un trouble autosomique récessif à présentation variable. Aucune preuve ne suggère que la race affecte la fréquence. Le syndrome d'Allgrove a été signalé chez des hommes et des femmes noirs, blancs, hispaniques, amérindiens, indiens et arabes du monde entier.

Cette maladie héréditaire prédomine au niveau du Maghreb avec un pic de fréquence en Tunisie et en Algérie.(12)

- **Sexe**

Aucune preuve ne suggère que le sexe affecte la fréquence.

Classiquement, il y a autant de garçon que de fille sauf pour quelques auteurs, le garçon est plus touché. (5)

Dans notre série de cas , le sexe féminin représente 60% avec un sexe ratio de 0,67 .

- **Âge**

L'âge au début des symptômes varie. La carence en glucocorticoïdes n'est pas apparente à la naissance mais se développe au cours des 2 premières décennies de la vie. La progression d'une fonction surrénalienne normale à une insuffisance surrénalienne a été documentée chez de nombreux individus. L'analyse biochimique chez les frères et sœurs des cas index a documenté plusieurs cas dans lesquels la fonction surrénalienne normale est suivie des années plus tard par une crise surrénalienne ou une carence en glucocorticoïdes chez ces mêmes individus. L'alacrimie est généralement présente dès le début de la petite enfance, tandis que les symptômes de l'achalasie peuvent apparaître chez des individus aussi jeunes que 6 mois ou aussi tard que l'âge adulte. (13)

Dans notre étude, tous les patients présentaient une alacrymie à la naissance, l'achalasie et l'insuffisance surrénalienne n'ont été constatées qu'à partir d' 1 an et 5 mois.

Pour nos 5 cas , une durée moyenne de 1 an et 8 mois est la période passée pour poser le diagnostic d'Allgrove, ce qui peut représenter un élément fatal vu les éventuelles complications.

III. LES HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

1- Complexe du pore nucléaire :

❖ Généralités :

La cellule eucaryote est subdivisée en compartiments renfermés dans une membrane, distincts sur le plan spatial et fonctionnel, ce qui lui permet d'accomplir concomitamment de nombreuses fonctions cellulaires dans des microenvironnements particuliers. Cette division subcellulaire est réalisée par des membranes intracellulaires complexes . La double membrane de l'enveloppe nucléaire sépare le nucléoplasme contenant le matériel génétique du cytoplasme.

Alors que le noyau est le lieu de la transcription, les molécules d'ARN synthétisées doivent quitter le noyau pour être traduites en protéines par les ribosomes dans le cytoplasme. En plus de protéger l'ADN des effets néfastes nuisibles dans le cytoplasme, la séparation spatiale de la transcription et de la traduction impose un autre niveau de régulation dans le flux d'informations de l'ADN aux protéines.

Les complexes de pores nucléaires (CPN) sont intégrés dans les pores de l'enveloppe nucléaire et constituent de grands canaux de transport aqueux qui médient et régulent l'échange bidirectionnel de macromolécules entre le noyau et le cytoplasme. Le CPN représente l'un des assemblages protéiques les plus grands et les plus complexes de la cellule eucaryote. Depuis sa découverte il y a plus d'un demi-siècle, la structure de le CPN a été largement étudiée par microscopie électronique (ME).

L'analyse à résolution atomique de l'ensemble du CPN par cristallographie aux rayons X a été entravée par sa taille, sa nature dynamique et flexible, et les difficultés à purifier des quantités suffisantes de matériel homogène. Plus récemment, la caractérisation de la composition moléculaire du CPN et l'établissement de son architecture modulaire ont permis de déterminer la structure de domaines individuels,

de protéines et de leurs sous-complexes à une résolution atomique par cristallographie aux rayons X, ce qui a conduit à l'établissement d'une approche de type "diviser pour mieux conquérir" afin de préciser la structure atomique complète du CPN.(14)

❖ Structure :

Le CPN est composé d'un ensemble d'environ 30 protéines différentes, appelées nucléoporines, qui sont conservées dans des cellules eucaryotes . Reflétant un haut degré de symétrie interne, chaque nucléoporine est présente en de multiples copies, ce qui donne lieu à environ 500 à 1000 molécules de protéines dans le CPN. En utilisant l'ultracentrifugation analytique, une masse moléculaire d'environ 66 MDa a été déterminée pour les CPN intacts isolés de l'invertébré *Saccharomyces cerevisiae*, tandis qu'une masse moléculaire de ~112 MDa a été déduite pour le CPN du vertébré *Xenopus laevis* grâce à la microscopie électronique de transmission à balayage. Le rapport des différentes nucléoporines au sein d'un même CPN a été estimé par des méthodes semi-quantitatives. Comme les résultats ont été largement incohérents, très probablement en raison de limitations techniques, la stœchiométrie absolue de toutes les nucléoporines reste inconnue. La plupart des nucléoporines sont désignées par le terme "Nup" suivi d'un nombre qui, dans la plupart des cas, fait référence à leur masse moléculaire.

En raison des différences de masse moléculaire chez les différentes espèces, une nomenclature uniforme des nucléoporines n'existe pas. Cependant, sur la base de leur localisation approximative dans le CPN, les nucléoporines peuvent être classifiées en six catégories : (a) protéines de la membrane intégrale du domaine de la membrane poreuse de l'enveloppe nucléaire (POM), (b) les nucléoporines de revêtement membranaire, (c) les nucléoporines adaptatrices, (d) les nucléoporines de canal, (e) nucléoporines de panier nucléaire et (f) nucléoporines de filament cytoplasmique. On suggère que les nucléoporines sont principalement construites à partir d'une ou plusieurs des unités structurelles suivantes : régions α hélicoïdales, β -propulseurs, et

des répétitions non structurées de phénylalanine-glycine (FG). Les β -propulseurs sont des domaines omniprésents en forme de disque, dont le diamètre global est d'environ 70 nm, et une épaisseur d'environ 40 nm.

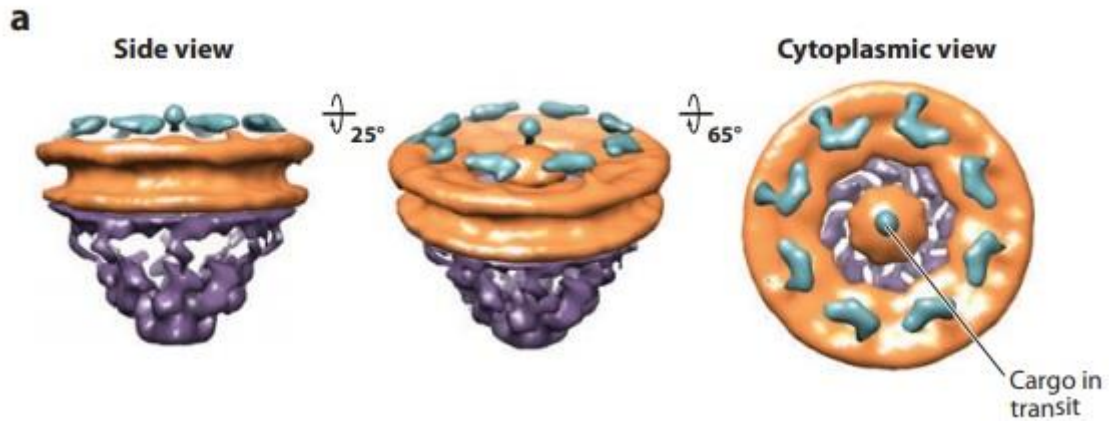


Figure 2a - Reconstruction par tomographie cryo-électronique du CPN de *Dictyostelium discoideum*

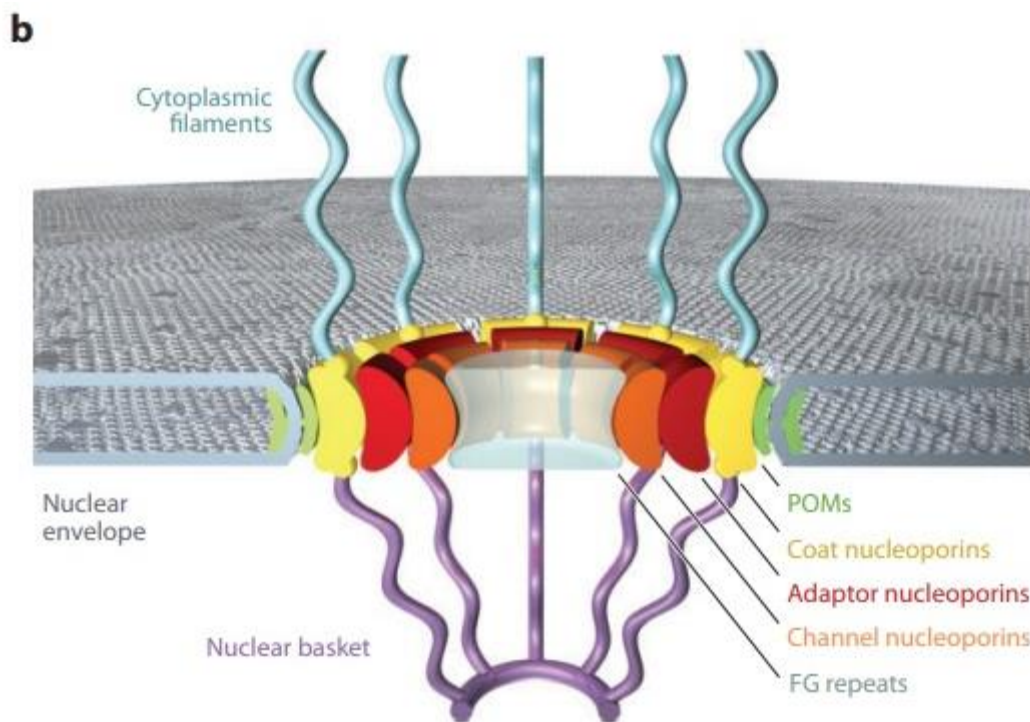


Figure 2b - Un modèle schématique du CPN

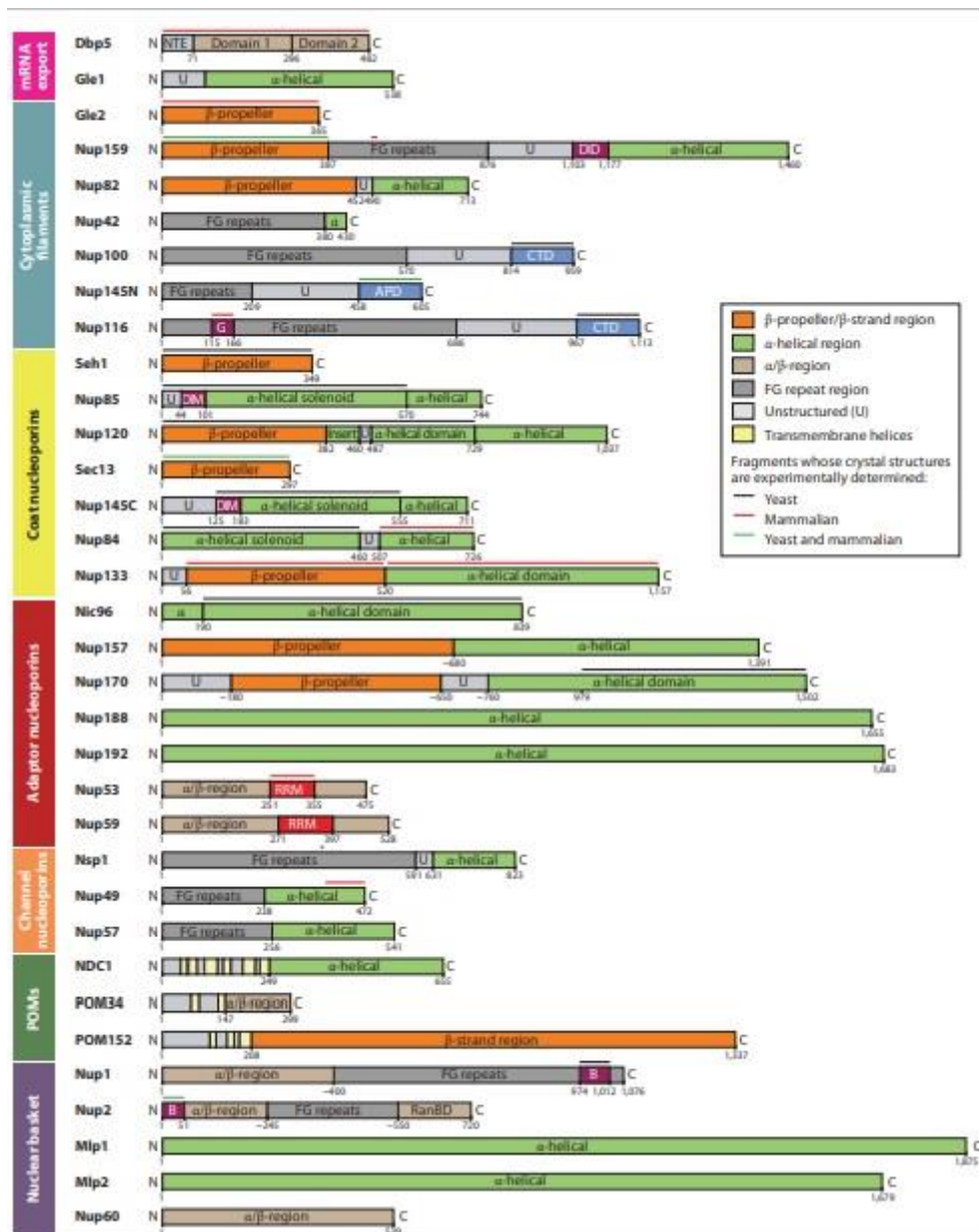


Figure 19: Architecture des domaines des nucléoporines de levure

Le noyau canonique de l'hélice β est généré par quatre à huit pales qui sont disposées de façon circulaire. Chaque lame est constituée de quatre brins β antiparallèles, qui sont par convention, désignés par les lettres A à D de l'intérieur vers l'extérieur de l'hélice β . Jusqu'à présent, les modèles atomiques de six des neuf hélices β -propulseurs prédits dans les nucléoporines de levure ont été déterminés expérimentalement. Alors que le noyau de l'hélice β fournit un échafaudage structural robuste, les structures ont révélé de nombreuses caractéristiques décoratives inattendues qui jouent un rôle central dans les interactions protéine-protéine au sein de le CPN. La caractérisation structurale de 8 des 25 régions α -hélicoïdales prédites des nucléoporines de levure a révélé un ensemble de plis divers et nouveaux avec des propriétés surprenantes qui n'auraient pas pu être anticipées par la modélisation de l'homologie. Ces domaines sont presque exclusivement composés d' α -hélices disposées en zigzag et présentent diverses topologies, qui diffèrent de manière frappante des solénoïdes superhélicoïdaux canoniques généralement observés dans les récepteurs de transport. (14)

Symmetric nucleoporins			Asymmetric nucleoporins			
	Yeast	Human		Yeast	Human	
Coat nucleoporins	Seh1	Seh1	mRNA export	Dbp5	Ddx19	
	Nup85	Nup75		Gle1	Gle1	
	Nup120	Nup160	Cytoplasmic filaments	---	Nup358	
	Sec13	Sec13		Nup82	Nup88	
	Nup145C	Nup96		Nup159	Nup214	
	Nup84	Nup107		Nup42	CG1	
	Nup133	Nup133		Gle2	Rae1	
	---	Nup37		Nup116	} Nup98	
---	Nup43	Nup100				
Nic96	Nup93	Nup145N		---		ALADIN
Adaptor nucleoporins	Nup192	Nup205	Nuclear basket	Nup1	Nup153	
	Nup188	Nup188		Nup2	Nup50	
	Nup157	}		Nup155	Mlp1	} TPR
	Nup170			Mlp2		
	Nup53	}		Nup35	Nup60	---
	Nup59					
Channel nucleoporins	Nsp1	Nup62				
	Nup57	Nup54				
	Nup49	{	Nup58			
Nup45						
POMs	NDC1	NDC1				
	POM34	---				
	POM152	---				
	---	Gp210				
	---	POM121				

Figure 20: Composition moléculaire des complexes de pores nucléaires de levure et d'homme

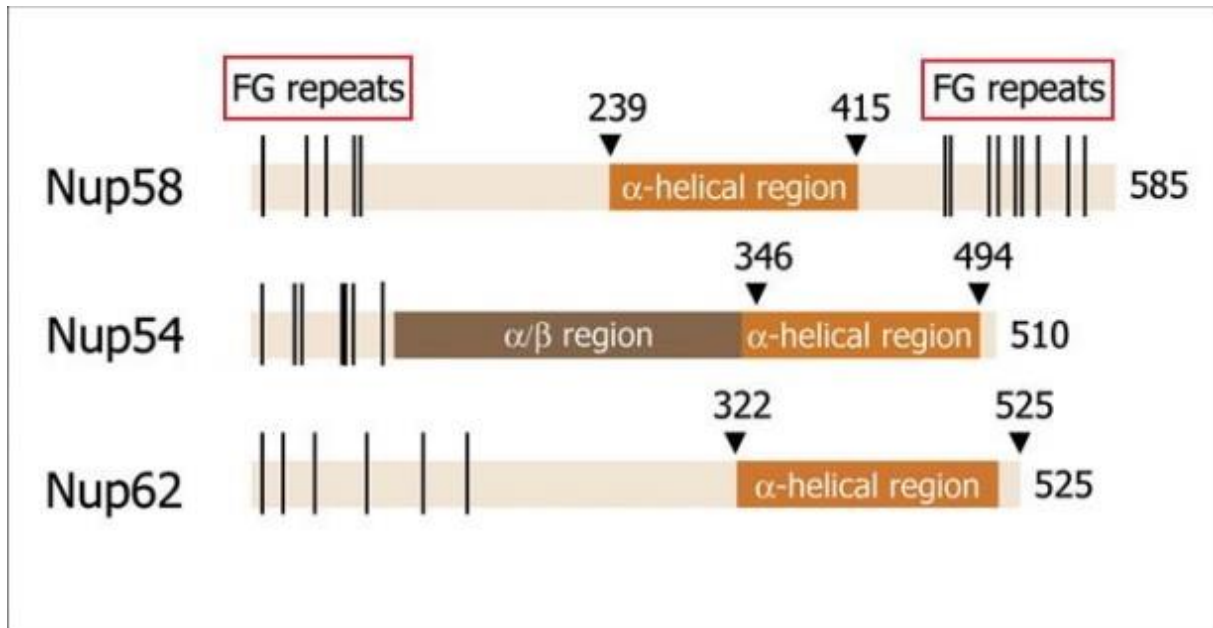


Figure 21: Structure primaire des nucléoporines du canal central

❖ Les fonctions du CPN :

La principale fonction du CPN est de faciliter le trafic nucléocytoplasmique, tout en générant une barrière de diffusion pour séparer le cytoplasme du compartiment nucléaire. Les canaux de diffusion, dont le diamètre calculé est de $\sim 90\text{-}100\text{ nm}$, permettent le libre passage de macromolécules jusqu'à $\sim 40\text{ kDa}$, tandis que les cargaisons plus importantes, dont le diamètre peut atteindre $\sim 390\text{ nm}$, nécessitent une translocation active par les récepteurs de transport. La barrière de diffusion est formée par des segments de nucléoporine nativement dépliés qui contiennent de nombreuses répétitions de FG (phénylalanine-glycine). La nature exacte de la barrière de perméabilité reste un sujet fortement débattu. En raison de la nature intrinsèquement non structurée des répétitions FG, la cristallographie aux rayons X ne peut contribuer que dans une faible mesure à la résolution de cette question.

Les répétitions FG servent également de sites d'accueil pour les récepteurs de transport, collectivement appelés caryophérines (kaps) (également connues sous le nom d'importines et exportines), qui "transportent" le matériel à travers la barrière de perméabilité. Le transport nucléocytoplasmique est dicté par de courts éléments de séquence dans les molécules de cargaison, qui sont reconnus par les caryophérines. Une séquence de localisation nucléaire est responsable de l'importation, tandis qu'une séquence d'exportation nucléaire est utilisée pour l'exportation. Les β -karyophérines (β -kaps) interagissent avec les molécules de cargaison, soit directement, soit indirectement via une caryophérine adaptatrice appelée α -kap. L'adresse de directionnalité du transport est régie par un gradient de concentration de RanGTP, qui est maintenu à un niveau élevé à l'intérieur du noyau mais à un niveau bas dans le cytoplasme. Ran peut adopter deux conformations distinctes qui dépendent du nucléotide lié (GTP ou GDP). RanGTP non seulement désassemble les complexes d'importation lors de leur entrée dans le noyau, mais favorise également l'assemblage des complexes d'exportation à l'intérieur du noyau. A leur arrivée au côté cytoplasmique du CPN, ces complexes d'exportation sont désassemblés en éliminant le RanGTP avec l'aide de protéines qui sont attachées aux filaments cytoplasmiques.

Les engins de transport mobiles, le montage et le démontage des complexes de transport, ainsi que la reconnaissance des cargaisons ont fait l'objet d'études approfondies.

En revanche, le passage de grandes cargaisons, telles que les particules préribosomales, ou l'importation de protéines qui sont destinées à la membrane nucléaire interne, est moins bien compris. Il est clair que le CPN n'est pas simplement un conduit statique avec une barrière de perméabilité, mais un organite de transport dynamique qui doit subir des réarrangements structurels importants pour permettre ces événements de transport.

En plus de permettre le transport nucléocytoplasmique, le CPN et ses composants sont impliqués dans de nombreuses autres fonctions cellulaires, telles que l'organisation de la chromatine, la réparation de l'ADN couplée à la réplication et la régulation de l'expression génétique. Chez les eucaryotes à mitose ouverte, certaines nucléoporines ont un rôle bien documenté pendant la division cellulaire .

Au cours de prométaphase, le CPN se démantèle en sous-complexes distincts à partir desquels il se réassemble à la fin de la télophase .

Des sous-complexes similaires peuvent également être disséqués biochimiquement à partir de CPNs entièrement assemblés en interphase et de CPN d'eucaryotes en mitose fermée . L'exemple le mieux représentatif d'un composant du CPN ayant une fonction de cycle cellulaire est le complexe Nup107-160 des vertébrés qui est ciblé sur les kinétochores pendant la mitose, où il participe à l'assemblage du fuseau.

Sur la base des rôles centraux et divers du CPN dans la physiologie cellulaire, il n'est pas surprenant que les défauts du CPN ou de ses composants soient liés à un ensemble diversifié de maladies, y compris les néoplasies hématologiques, l'arythmie cardiaque, et la cirrhose biliaire primaire. (14)

L'étude de la structure du CPN permet de mieux assimiler les enjeux autour de la protéine ALADIN, qui fait partie de ce complexe protéique.(14)

2-Protéine ALADIN :

Le gène muté dans le syndrome du triple A a été identifié récemment (15),et le produit protéique de ce gène a été nommé ALADIN (également appelé Adracalin ou AAAS). ALADIN est une protéine de 60 kDa avec un domaine central ≈ 170 -aa (acides aminés) composé de quatre répétitions WD. Les extrémités N et C flanquantes, de ≈ 150 et 230 résidus, respectivement, ne contiennent aucun domaine structural évident. ALADIN est conservée chez les eucaryotes supérieurs bien qu'il ne semble pas y avoir d'homologue direct chez les eucaryotes inférieurs tels que *Saccharomyces cerevisiae* . On pense que les domaines répétitifs WD sont impliqués dans l'assemblage de complexes macromoléculaires (16),ce qui suggère qu'ALADIN peut également agir

comme un échafaudage pour les assemblages multiprotéiques. Cependant, étant donné que les protéines à répétition WD jouent un rôle dans une gamme diverse de processus cellulaires, la fonction spécifique d'ALADIN est inconnue.

Le séquençage du gène ALADIN de plusieurs patients atteints de triple A a permis d'identifier une variété de mutations dispersées dans le gène(17,18). Un grand nombre de ces mutations sont des mutations non-sens, des décalages de cadre ou des mutations de site d'épissage qui sont censées tronquer l'extrémité C-terminale de l'ALADIN, ce qui suggère que ce domaine est important pour la fonction de l'ALADIN. En outre, il y a quatre mutations ponctuelles, dont trois (H160R, S263P et V313A) se trouvent dans le domaine de répétition WD, tandis que la quatrième (Q15K) est proche de l'extrémité N-terminale. Il n'y a pas de corrélation évidente entre les différentes mutations d'ALADIN et le phénotype de la maladie. Les patients présentant la même mutation, voire les patients d'une même famille, présentent fréquemment un degré élevé de variabilité dans la gravité clinique et l'âge d'apparition de leurs symptômes (19,20). Ceci indique que d'autres facteurs jouent un rôle important dans la pathogenèse du syndrome du triple A.

Par contre , nos deux patients frère et sœur (D et E) , ont présenté des tableaux cliniques avec une grande ressemblance.

Lors d'une analyse protéomique des complexes de pores nucléaires (CPN) de mammifères, nous avons identifié ALADIN comme une protéine qui se fractionne biochimiquement avec les CPN et se localise dans ces derniers (21). Les CPNs sont de grands complexes multiprotéiques qui s'étendent sur l'enveloppe nucléaire (EN), formant un canal sélectif entre le cytoplasme et le noyau (22). En tant qu'unique sites de transport nucléocytoplasmique, les CPNs jouent un rôle dans une variété de processus cellulaires, y compris la progression du cycle cellulaire, le contrôle de l'expression des gènes et la transduction des signaux. L'ALADIN pourrait être impliquée dans l'un de ces aspects de la fonction CPN, par exemple en jouant le rôle de médiateur dans l'assemblage des sous-domaines de le CPN ou en nucléant la formation de complexes de transport.

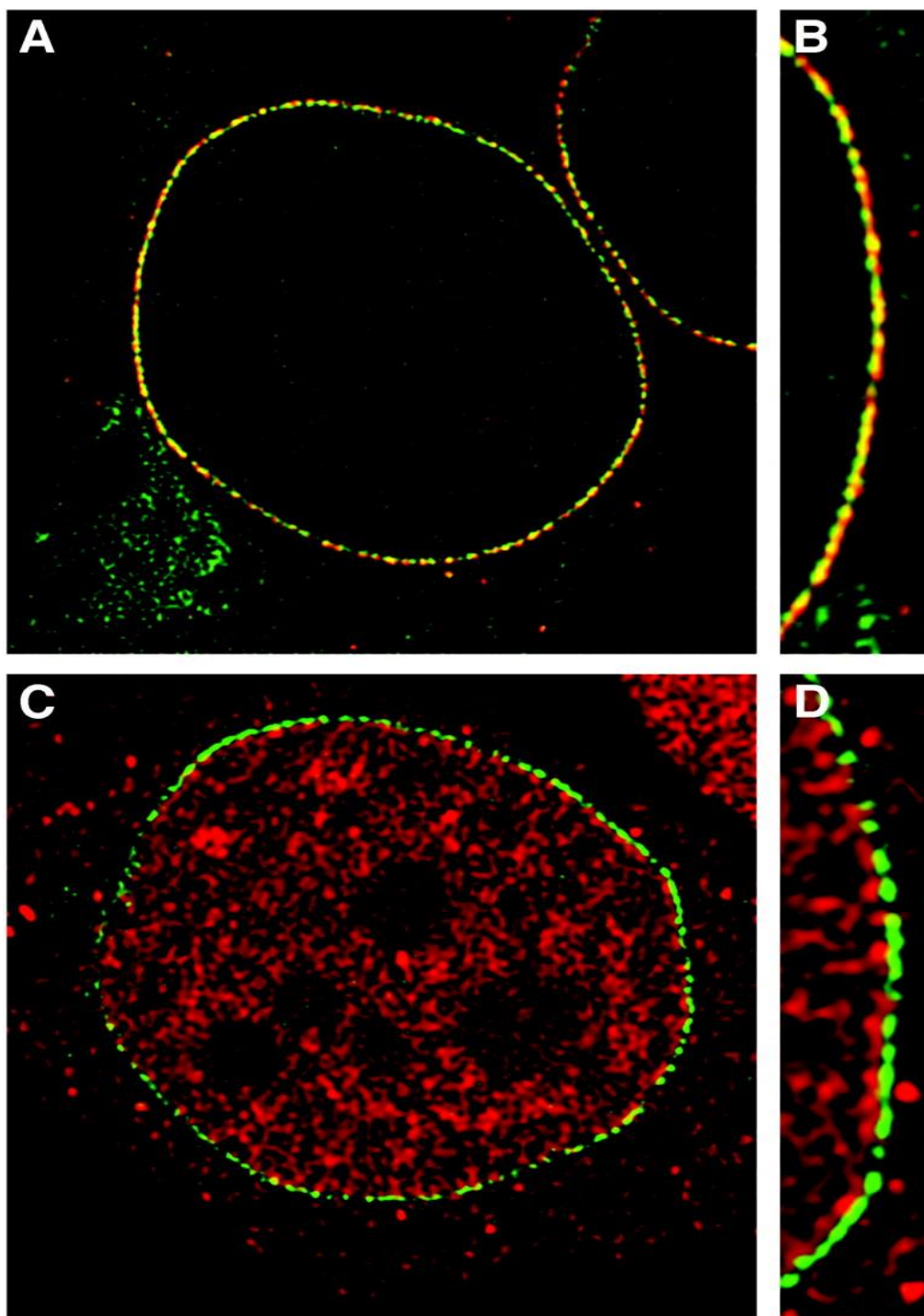


Figure 22: ALADIN se localise à la face cytoplasmique des CPNs. (A et B) Colocalisation de la GFP-ALADIN (vert) et du Nup358 (rouge). (C et D) Colocalisation de la GFP-ALADIN (vert) et du TPR (rouge).(23)

L'identification d'ALADIN en tant que composant des CPNs facilite une analyse plus détaillée de la base moléculaire des mutations causant la maladie. Il est montré que les mutations associées au syndrome du triple A entraînent une mauvaise localisation d'ALADIN des CPN vers le cytoplasme. La caractérisation d'une lignée cellulaire mutante d'ALADIN indique que l'absence d'ALADIN fonctionnelle n'entraîne pas d'anomalies morphologiques dans les noyaux, les CPN ou les EN, ce qui indique que le défaut est fonctionnel plutôt que structurel.

3-Conséquences du défaut de localisation d'ALADIN :

Bien que l'ALADIN soit connu pour être le gène muté dans le syndrome du triple A, jusqu'à présent, la fonction spécifique de cette protéine et la conséquence de sa mutation n'ont pas été étudiées. Pour commencer à comprendre la fonction d'ALADIN, on a analysé plus en détail sa localisation dans les CPN par microscopie à déconvolution et nous avons constaté qu'ALADIN se localise près de Nup358. Bien que ces résultats suggèrent que l'ALADIN se localise à la face cytoplasmique des CPNs, cette technique est limitée en résolution et une localisation plus définitive à des sous-structures distinctes des CPNs nécessitera des études de microscopie immunoélectronique à plus haute résolution. on a également caractérisé la localisation des protéines ALADIN mutantes associées au syndrome du triple A. De manière intrigante, révélant une forte corrélation entre les mutations qui causent le syndrome du triple A et la perturbation de la capacité d'ALADIN à se localiser dans les CPNs. Cette association entre la mauvaise localisation de l'ALADIN et la maladie indique que le ciblage de l'ALADIN vers les PNJ est essentiel pour sa fonction normale.

La troncature de l'extrémité N ou C, ainsi que les mutations du domaine WD-repeat, peuvent entraîner une mauvaise localisation d'ALADIN, ce qui suggère que le ciblage des PNJ est complexe et peut dépendre d'interactions avec de multiples facteurs et/ou d'un repliement correct de la protéine. Faisant partie des protéines WD-repeat , ALADIN pourrait avoir une variété de fonctions au niveau des CPNs, telles

que l'assemblage des CPNs, la nucléation des complexes de transport, ou la formation d'autres complexes. Une localisation aberrante d'ALADIN pourrait perturber ces fonctions essentielles de diverses manières. La nature récessive de la maladie du triple A rend improbable le fait que la mauvaise localisation d'ALADIN titularise les facteurs essentiels des CPNs d'une manière dominante-négative. Au lieu de cela, l'incapacité d'ALADIN à cibler les CPN peut entraîner une localisation ou une stabilisation aberrante d'autres facteurs ou rendre ALADIN elle-même instable, ce qui entraîne une nullité fonctionnelle. Bien que les conséquences spécifiques de la mauvaise localisation d'ALADIN soient inconnues, elle n'entraîne pas de défauts morphologiques évidents. Nos données montrent que les noyaux, les CPN et les EN sont morphologiquement normaux dans les cellules mutantes d'ALADIN. En effet, la maladie elle-même n'est pas létale et la plupart des tissus ne sont pas affectés, ce qui indique que les fonctions essentielles des CPN sont conservées. En accord avec cela, on a constaté que plusieurs nucléoporines et facteurs de transport sont localisés normalement dans les cellules mutantes ALADIN. Cependant, il existe de nombreuses protéines que nous n'avons pas pu tester et il est possible que les mutations d'ALADIN entraînent une mauvaise localisation spécifique d'autres nucléoporines ou facteurs de transport. L'identification des protéines qui interagissent avec ALADIN nous permettra d'étudier comment leur localisation et/ou leur fonction est compromise dans le syndrome du triple A et pourrait nous permettre de comprendre plus clairement la pathogenèse du syndrome du triple A.

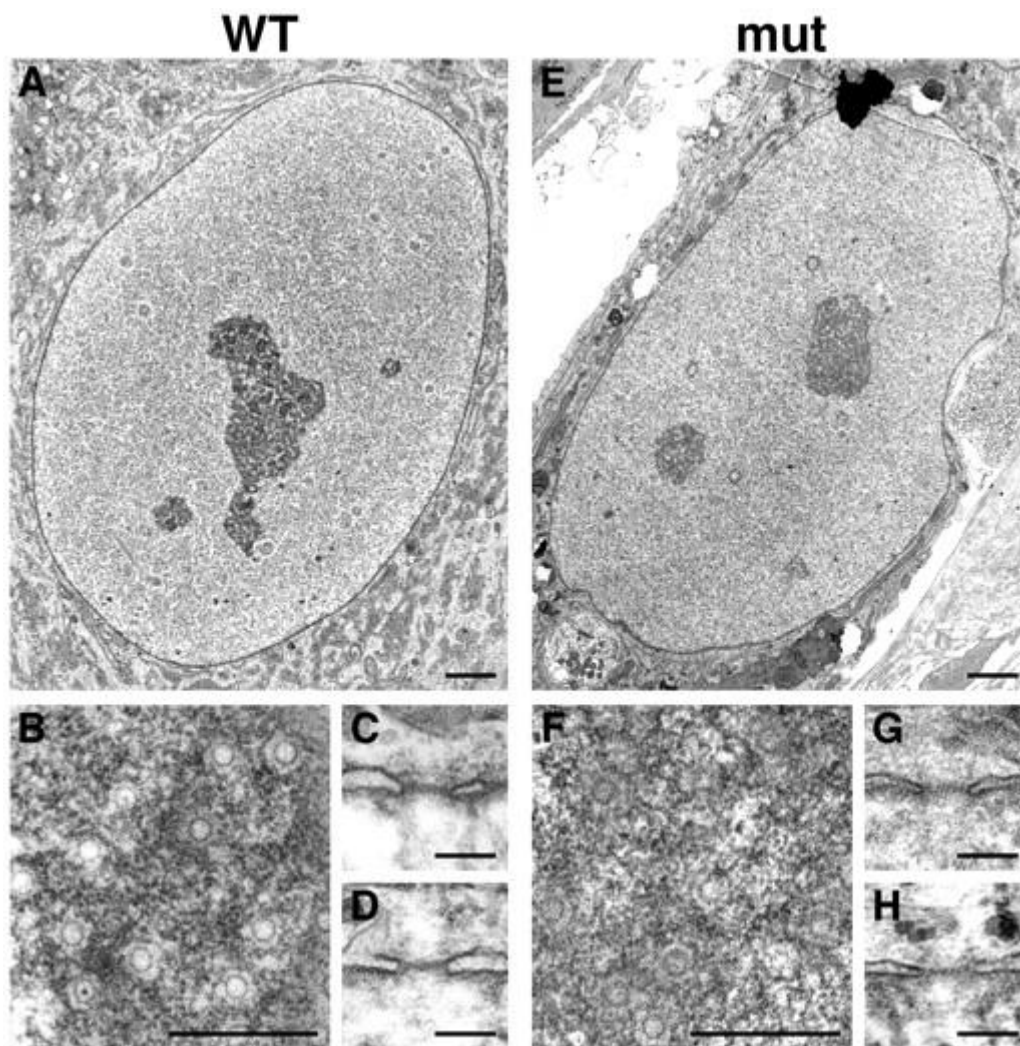


Figure 23: Les cellules mutantes ALADIN sont morphologiquement normales. Les images de microscopie électronique des cellules de type sauvage (A-D) et mutantes ALADIN (E-H) montrent des noyaux normaux (A et E) et des CPN normaux en coupe tangentielle (B et F) et en coupe transversale (C, D, G et H). (Barres : A et E, 2 μ m ; B et F, 500 nm ; C, D, G et H, 100 nm).(23)

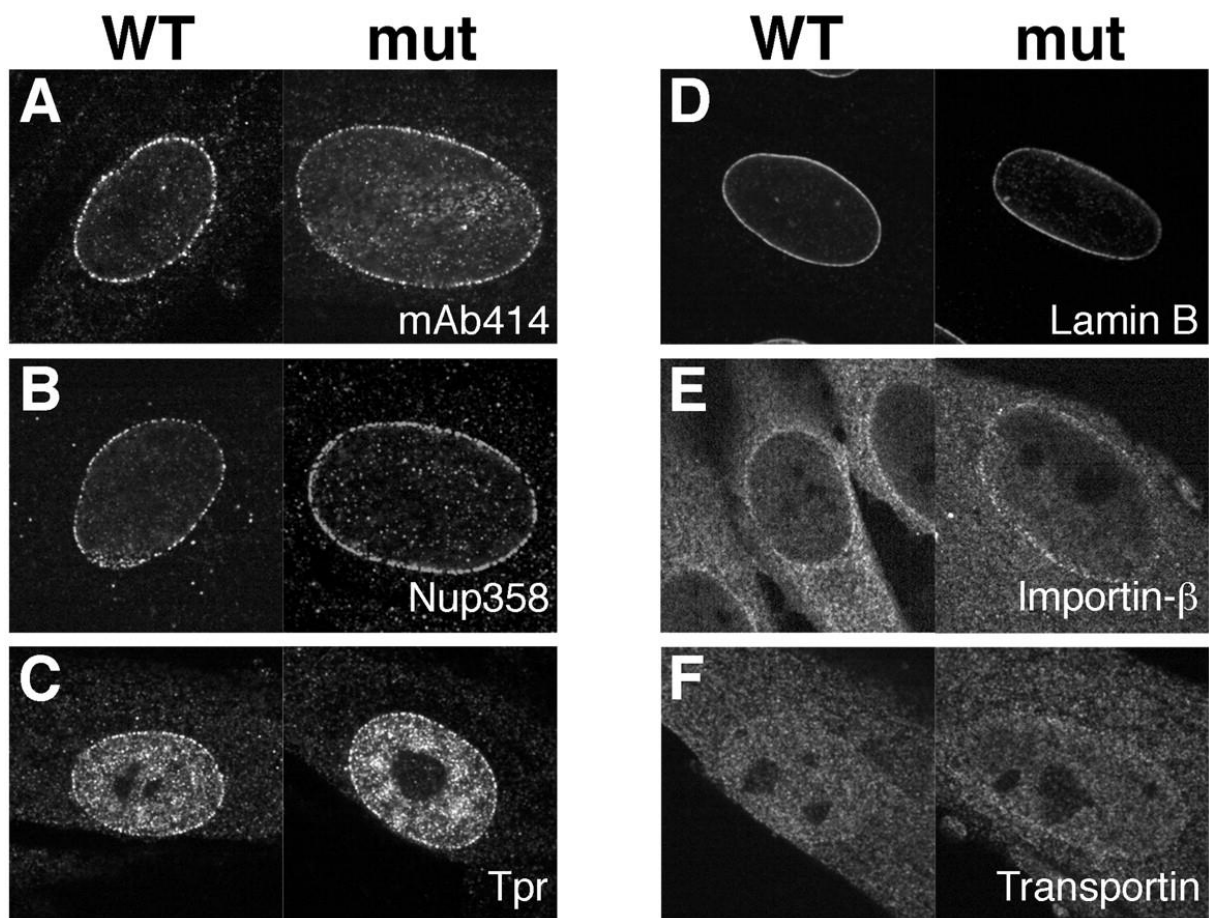


Figure 24: Les cellules mutantes ALADIN sont morphologiquement normales. Immunomarquage des structures nucléaires dans les cellules de type sauvage (à gauche) et mutantes ALADIN (à droite). Les cellules ont été immunocolorées avec mAb414 (A), anti-Nup358 (B), anti-Tpr (C), anti-lamin B (D), anti-importin- β (E), et anti-transportin (F). (23)

La spécificité tissulaire du syndrome triple A est particulièrement intéressante, car elle prouve qu'une nucléopore individuelle peut avoir des fonctions spécifiques aux tissus. La base de cette spécificité tissulaire n'est actuellement pas claire. L'ALADIN est exprimée de manière ubiquitaire, bien que non égale, dans tous les tissus testés. Il semble donc qu'ALADIN ait des fonctions essentielles spécifiques aux tissus affectés ou qu'il existe un seuil, en dessous duquel la perte d'ALADIN fonctionnelle ne peut être tolérée dans certains tissus. Nous privilégions un modèle dans lequel les mutations de l'ALADIN entraînent un défaut spécifique de la fonction du CNP. Par exemple, ALADIN peut être impliqué dans le transport nucléocytoplasmique d'une ou plusieurs protéines spécifiques qui jouent un rôle important dans le développement et/ou le maintien du cortex surrénal, de la glande lacrymale, du sphincter œsophagien et des neurones. Ce modèle prédit qu'une mauvaise localisation de l'ALADIN perturbe la localisation subcellulaire d'autres protéines, ce qui, à son tour, entraîne des défauts dans ces tissus spécifiques. La mutation ponctuelle Q15K est particulièrement intéressante à cet égard, car elle ne perturbe pas le ciblage du CPN mais, au contraire, peut perturber l'interaction d'ALADIN avec une telle protéine. L'ALADIN peut être associée de manière stable aux CPNs et fonctionner comme un site d'amarrage pour les cargaisons de transport putatives. Alternativement, ALADIN peut faire la navette sur et hors des CPN, comme décrit pour d'autres nucléopores, et jouer un rôle plus dynamique dans le transport nucléocytoplasmique. (23)

IV. DESCRIPTION DU SYNDROME D'ALLGROVE :

Le syndrome d'Allgrove est caractérisé par une triade d'insuffisance surrénale résistante à l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH), d'alacrymie et d'achalasie, accompagnée d'une déficience neurologique progressive avec ou sans retard mental.

On ne connaît pas de caractéristiques pathologiques uniformes communes aux 3 principaux sites touchés par ce syndrome (œsophage, glandes lacrymales, glandes surrénales).

Globalement, la physiopathologie de celui-ci peut être expliquée par une perte progressive de la fonction cholinergique dans tout l'organisme.

La présentation clinique des signes et symptômes classiques du syndrome dépend de l'âge du patient. Les anomalies ophtalmologiques sont généralement présentes à la naissance, tandis que les anomalies surrénaliennes et gastro-intestinales sont apparentes entre six mois et la première décennie de vie. Le dysfonctionnement neurologique dû à l'implication des systèmes nerveux central ou autonome est également fréquent mais souvent ne sont observé que pendant la période de l'adolescence.(24)

A. L'alacrymie :

L'alacrymie désigne un large spectre de troubles de sécrétion lacrymale qui sont dans la plupart des cas d'origine congénitale. Les symptômes de ces troubles peuvent aller d'une hyposécrétion à l'absence totale de larmes ; d'autres plus rares comprennent une absence sélective de larmes en réponse à une stimulation émotionnelle mais une réponse sécrétoire normale à une stimulation mécanique.(25)

L'ensemble des patients de notre série de cas ont présenté une absence totale des larmes à la naissance.

1-Rappel anatomique et physiologique de la glande lacrymale :

La glande lacrymale principale est une glande bilobée, en forme de larme, dont la fonction principale est de sécréter la partie aqueuse du film lacrymal, entretenant ainsi la surface oculaire. Elle est principalement située dans l'orbite antérieure, supéro-temporale, dans la fosse lacrymale de l'os frontal. Le tendon du muscle élévateur de la paupière supérieure divise la glande lacrymale en deux, ce qui donne lieu à deux lobes : un petit composant palpébral qui se trouve en continuité avec la paupière interne, et un plus grand composant orbitaire.

Les glandes lacrymales accessoires, correspondant aux glandes sudoripares, sébacées et de Meibomius qui siègent au niveau de la conjonctive et des paupières.

La composition histologique de la glande est un mélange d'acini séreux et mucineux, de cellules myoépithéliales et de petits canaux d'interconnexion.

La glande lacrymale joue un rôle essentiel dans la formation du film lacrymal, une structure trilaminaire qui assure les fonctions suivantes :

1. fournit une barrière protectrice pour la surface oculaire ;
2. fournit une surface optique lisse à l'interface air-cornée ;
3. fonctionne comme un support pour l'élimination des débris.

Le film lacrymal est composé d'une couche de mucine interne qui s'interface avec la surface de la cornée, d'une couche aqueuse intermédiaire et d'une couche lipidique externe. Les acini séreux sont le tissu prédominant de la glande lacrymale. Ils sécrètent le composant aqueux, qui constitue la majeure partie du volume du fluide du film lacrymal. La surface cornéenne est de composition hydrophile, ce qui nécessite un composant supplémentaire, la mucine soluble, pour se lier à sa surface hydrophobe et établir un caractère hydrophile, permettant une adhérence uniforme de la couche aqueuse à la surface cornéenne. La mucine est sécrétée principalement par les cellules

caliciformes conjonctivales et les cellules pavimenteuses stratifiées des épithéliums conjonctival et cornéen. La contribution des glandes lacrymales de Henle et de Manz est minime.

À l'intérieur de la glande lacrymale, des conduits interlobulaires relient le lobe orbitaire au lobe palpébral. Le liquide lacrymal est sécrété dans le fornix conjonctival supérieur à partir des deux lobes par des canaux excréteurs, et entre 2 et 5 canaux du lobe palpébral sécrètent du liquide dans le fornix conjonctival inférieur.

Le liquide lacrymal provenant de la glande lacrymale et d'autres tissus s'écoule dans le nez via le système de canaux nasolacrymaux. Tout le liquide lacrymal s'écoule d'abord de l'œil par les puncti lacrymaux, puis par les canalicules lacrymaux, le sac nasolacrymal, le canal nasolacrymal, la valve de Hasner, et enfin dans le nez.

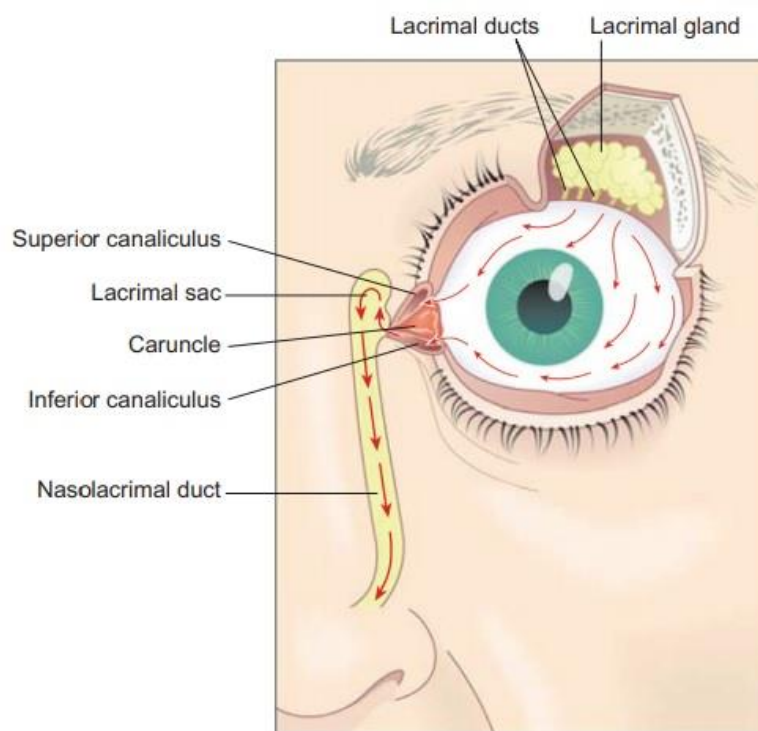


Figure 25: l'appareil lacrymal

Les flèches montrent le flux des larmes (26)

En plus de sa contribution à la partie aqueuse du film lacrymal, la glande lacrymale a une fonction immunitaire adaptative par la sécrétion d'anticorps IgA et IgG par les cellules myoépithéliales. Elle est associée au tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT) et est sensible aux lésions auto-immunes qui affectent généralement le MALT.

Embryologiquement, la glande lacrymale dérive de lignées de cellules immunitaires, épithéliales et mésenchymateuses. Comme pour la plupart des organes tubulaires, le développement de la glande lacrymale implique une série d'interactions entre les tissus épithéliaux et mésenchymateux qui n'est pas entièrement comprise. La protéine morphogénétique BMP7 est exprimée dans la glande en développement et facilite la ramification en unités lobulaires ductules terminales via une signalisation dirigée vers le tissu mésenchymateux.

La vascularisation artérielle de la glande lacrymale est assurée par l'artère lacrymale, une branche de l'artère ophtalmique. Le sang veineux revient de la glande lacrymale par la veine lacrymale, qui se jette dans la veine ophtalmique supérieure qui traverse le sinus caverneux. Le drainage lymphatique de l'orbite et de ses structures associées fait encore l'objet de recherches et de débats.

La sécrétion aqueuse par la glande lacrymale est une réponse à une stimulation parasympathique et sympathique. La glande reçoit une innervation parasympathique par l'intermédiaire de fibres qui prennent naissance dans le noyau lacrymal du nerf facial dans l'hypophyse. Les fibres parasympathiques présynaptiques voyagent avec le nerf facial jusqu'au ganglion géniculé, où elles divergent pour former le nerf grand pétreux. celui-ci passe par le foramen lacerum et est rejoint par le nerf pétreux profond (qui contient des fibres sympathiques provenant du ganglion cervical supérieur), formant le nerf du canal ptérygoïde. Ce nerf fait ensuite synapse sur le ganglion ptérygopalatin. Les fibres parasympathiques postsynaptiques quittant le ganglion ptérygopalatin forment les nerfs zygomatiques et zygomatiko-temporal. Ces fibres

voyagent avec la branche lacrymale du nerf maxillaire pour atteindre la glande lacrymale. L'innervation de la glande par ces fibres parasympathiques est soit directe, soit indirecte par communication avec le nerf lacrymal, soit les deux. Dans la majorité des cas, le nerf zygomatiko-temporal pénètre directement dans la glande lacrymale.

L'innervation sympathique de la glande lacrymale prend son origine dans le ganglion cervical supérieur. Ces fibres postsynaptiques voyagent avec l'artère carotide interne avant de rejoindre le nerf grand ptéreux, formant le nerf du canal ptérygoïde. Lorsque ce nerf atteint le ganglion ptérygopalatin, les fibres sympathiques ne font pas de synapse mais continuent à voyager avec les fibres parasympathiques qui atteignent la glande lacrymale.

L'innervation sensorielle de la glande lacrymale se fait par le nerf lacrymal, une branche du nerf ophtalmique.

Comme le liquide aqueux est sécrété par les cellules séreuses et mucineuses à l'intérieur des acini, les cellules myoépithéliales sont responsables de l'expulsion de ce liquide de la glande. Les cellules myoépithéliales sont organisées autour des acini et des canaux de la glande lacrymale et ont une réponse contractile à la stimulation neuronale.(27)

2-Diagnostic positif :

a. Clinique

❖ Signes fonctionnels :

Bien que rare, l'alacrymie doit être envisagé lorsqu'un enfant présente des symptômes de sécheresse oculaire sévère. Les patients atteints d'alacrymie peuvent avoir plusieurs présentations cliniques, allant d'un état totalement asymptomatique et confortable à des symptômes débilitants de sensation de corps étranger, des démangeaisons , de photophobie, de douleur oculaire et de baisse de l'acuité visuelle .(25)

Les parents peuvent remarquer qu'il y a une notion de pleurs sans larmes depuis la naissance.

Les informations obtenues à partir de l'anamnèse peuvent être significatives lorsque l'alacrymie est syndromique et associé à d'autres observations. l'alacrymie vraie est généralement bilatérale, mais parfois unilatérale.

Elle peut être congénitale, soit parce que la glande elle-même n'est pas assez développée (aplasie ou hypoplasie) ou à cause d'une innervation incomplète du système nerveux central ou périphérique .(28)

Parmi nos cas, uniquement 1 seul qui a présenté une rougeur oculaire alors que le reste des patients ne présentaient pas de signe de sécheresse oculaire clinique .

❖ Signes physiques :

Les manifestations ophtalmiques comprennent l'alacrymie, la kératoconjonctivite sicca, la fonte de la cornée, l'atrophie des glandes lacrymales, les anomalies pupillaires, y compris les pupilles léthargiques, les pupilles toniques avec hypersensibilité aux myotiques dilués, la dysrégulation accommodative, l'amblyopie et l'atrophie optique. (29)

Les signes physiques de l'alacrymie peuvent être ophtalmologiques ou systémiques, comme suit :

- **Au niveau des paupières : la blépharoconjonctivite chronique**

La blépharoconjonctivite chronique est définie par une inflammation de la surface de l'œil et des paupières.

Le diagnostic est clinique et repose sur les modifications du bord des paupières (télangiectasies, épaissement, cicatrices), le dysfonctionnement des glandes de Meibomius (GDM) qui sont situées dans les paupières, et sécrètent une couche de

lipides et de protéines qui protège le film lacrymal contre l'évaporation, le dysfonctionnement de ces glandes peut entraîner une sensation de sécheresse ou de grésillement. La rougeur de l'œil (hyperémie conjonctivale), le chémosis conjonctival et l'inflammation de la cornée (kératite épithéliale ponctuée, opacités cornéennes, ulcération, amincissement, vascularisation et cicatrices). L'inflammation de la surface oculaire provoque des symptômes tels que larmoiement, démangeaisons, sensation de corps étranger, sensation de brûlure, frottement des yeux et photophobie.

Le diagnostic du blépharoconjonctivite chronique est basé sur les symptômes et les signes cliniques, comme décrit ci-dessus. Les prélèvements du bord de la paupière et de la conjonctive pour la culture bactérienne ne sont pas effectués systématiquement dans la pratique clinique. De même, les modifications du bord de la paupière ne sont pas systématiquement quantifiées. Cependant, des systèmes de classification et de notation des signes cliniques, adaptés des systèmes utilisés chez les adultes, ont été proposés. (30)

Table 1 Activity and damage grading score for blepharokeratoconjunctivitis*

Score	Grade	Activity (A)	Damage (D)
0	None	Absence of ▶ Conjunctival inflammation ▶ Limbitis ▶ Ocular surface ulceration	Absence of: ▶ Lid margin distortion/keratinisation ▶ Conjunctival scarring ▶ Corneal vascularisation, scarring ▶ Corneal thinning or perforation
1	Mild	Any of ▶ Conjunctival hyperaemia ▶ Mild conjunctival stromal oedema ▶ Active peripheral new vessels involving ≤ 3 clock hours	Any of: ▶ Mild lid distortion (meibomian gland duct exposure) ▶ Mild subconjunctival fibrosis (no fornix shortening) ▶ Established vessels/fibrovascular pannus involving ≤ 3 clock hours
2	Moderate	Any of ▶ Extensive or marked conjunctival hyperaemia ▶ Conjunctival stromal oedema ▶ and significant tissue thickening ▶ Active peripheral new vessels involving > 3 clock hours AND/OR extending to the pupil margin	Any of: ▶ Moderate lid distortion (retroplacement of meibomian gland duct orifices) ▶ Moderate subconjunctival fibrosis ($< 50\%$ shortening of either fornix) ▶ Established vessels/fibrovascular pannus involving > 3 clock hours AND/OR extending to the pupil margin ▶ Peripheral corneal thinning ($< 33\%$ loss of tissue)
3	Severe	Any of: ▶ Inflammation in all quadrants ▶ Severe conjunctival oedema ▶ Limbitis of any degree ▶ Conjunctival or corneal ulceration ▶ Corneal perforation ▶ Active new vessels extending to central zone	Any of: ▶ Severe lid distortion (lid notching, rounding off of the muco-cutaneous junction) ▶ Severe subconjunctival fibrosis ($> 50\%$ shortening of either fornix) ▶ Established vessels/fibrovascular pannus extending to the central zone ▶ Central corneal scarring ▶ Central corneal thinning ▶ Significant peripheral corneal thinning ($\geq 33\%$ loss of tissue)

*Patients with active disease have features that are reversible with treatment. The grade of disease activity ranges from A0 (no active inflammation) to A3 (severe inflammation). Once treated, patients either revert to a normal eye (grade A0, D0) or have some degree of residual damage (D1–D3). On reactivation of disease, it is important to define the level of existing damage to ensure treatment strategies limit tissue damage, and there is no progression to sight-threatening disease damage. The activity score is adapted from the conjunctival inflammation activity score described by Elder and Bernauer.⁸ The damage score is novel but contains selected parameters contained within the Chronic SJS/TEN Score proposed by Sotozono *et al.*⁹ the blepharokeratoconjunctivitis severity score proposed by Viswalingam *et al.*³ and the Abbreviated Meibomian Gland Dysfunction Grading System proposed by Foulks and Bron.¹⁰ Meibomian gland duct exposure, retroplacement of Meibomian gland duct orifices and rounding off of the muco-cutaneous junction are described according to Foulks and Bron¹⁰ and are defined in the text.

Figure 26: Score de classification de l'activité et des lésions de la blépharokératoconjonctivite (31)

La classification de l'activité est basée sur l'hyperémie/œdème conjonctival, la vascularisation cornéenne, et l'ulcération conjonctivale ou cornéenne ou la perforation cornéenne. La stadification des dommages est basée sur la distorsion des paupières, la fibrose sous-conjonctivale (raccourcissement du fornix), la présence et l'étendue des vaisseaux établis/du pannus fibrovasculaire et l'amincissement périphérique/central de la cornée.

La dernière mise à jour de ce système correspond au système de notation d'Oxford du piqueté cornéen. Ce système de notation peut être utilisé pour évaluer l'efficacité du traitement, par exemple : le succès complet, est représenté par une réduction des scores d'activité de n'importe quel grade à A0 ("aucune activité") ; le succès partiel, se traduit par une réduction des scores d'activité n'atteignant pas le grade A0 ; et l'échec du traitement, est représenté par l'absence de changement ou l'aggravation des scores d'activité.

L'acuité visuelle est une mesure fonctionnelle de l'activité et des dommages ; elle peut également indiquer la présence d'une amblyopie secondaire.

- **Film lacrymal : Production lacrymale diminuée/absente.**

la détérioration de la surface de la cornée , la réduction de la sensibilité au contraste et l'augmentation des aberrations optiques qui dégradent la qualité de l'image au niveau de la rétine correspondant à une instabilité du film lacrymal mettent en évidence le rôle fonctionnel de celui-ci dans le maintien d'une vision de haute qualité.(32)

Ce film recouvre la surface oculaire normale, il est composé de couches lipidiques, aqueuses et de mucine.

Le composant aqueux est quantitativement le plus important pour une surface oculaire saine, et sa déficience est la cause la plus fréquente de la sécheresse oculaire. Cette couche est en grande partie une sécrétion réflexe des glandes lacrymales. Le nerf

crânien V est la voie afférente de cet arc réflexe. La voie efférente est un peu complexe, les fibres parasympathiques et sympathiques sont impliquées dans cette dernière. La réduction de la sécrétion aqueuse et les symptômes de sécheresse oculaire associés peuvent être causés par des maladies neurologiques affectant ces voies. Elle peut présenter une épithéliopathie cornéenne ponctuée lors de l'examen initial. Le déficit en larmes va d'une irritation oculaire légère à sévère, parfois associée à des complications mettant en danger la vue.

Une anomalie génétique, un manque d'innervation autonome, et une déficience en peptide intestinal vasoactif, ainsi qu'un défaut entre le noyau lacrymal et le système nerveux central ont été signalés comme des facteurs de causalité. (33)

- **Conjonctive : Hyperémie, écoulement mucoïde épais, kératinisation.**
- **Cornée - Hypoesthésie, kératite interstitielle, pannus, opacités sous-épithéliales, ulcères infectieux, perforations cornéennes.**

Le test à l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet est un test subjectif qui est utilisé pour évaluer la sensation cornéenne. Dans ce test, un monofilament de nylon est effleuré à la surface de la cornée et la longueur perçue du filament est enregistrée. (34) Le test de Cochet-Bonnet est préféré pour l'évaluation de la sensibilité de la cornée et a permis de détecter une diminution significative de la sensibilité cornéenne chez des patients souffrant de sécheresse oculaire par rapport à d'autres normaux.(35)



Figure 27: Esthésiomètre de Cochet-Bonnet

C'est un cylindre en plastique contenant un filament de Nylon d'un diamètre de 0,12mm. La longueur du filament est réglée grâce à une molette et lisible sur une échelle graduée en millimètres

• **Muscles extra-oculaires** : paralysie des nerfs crâniens III, IV et VI.

Les nerfs crâniens III, IV et VI (respectivement les nerfs oculomoteurs, trochléaire et abducens) sont des nerfs efférents somatiques généraux (ESG) responsables de l'innervation des muscles extra-oculaires de l'orbite.

Le nerf oculomoteur (CN III) innerve la plupart des muscles de l'œil, en se divisant en une branche supérieure et une branche inférieure pour innerver les trois autres muscles oculomoteurs, l'oblique inférieur et la composante musculaire

squelettique du releveur palpébral supérieur, mais permet également l'innervation du sphincter pupillaire et des muscles lisses ciliaires responsables de la constriction pupillaire et de l'accommodation du cristallin.

Le nerf trochléaire (CN IV) est un nerf moteur somatique exclusivement qui innerve le muscle oblique supérieur de l'œil.

Le nerf abducens (nerf crânien VI) innerve uniquement les muscles droits latéraux.

Le test des mouvements oculaires (abduction, adduction, infraduction, supraduction) est une méthode efficace pour évaluer le fonctionnement des nerfs crâniens III, IV et VI.

La constriction pupillaire peut être testée à l'aide du réflexe photo-moteur pupillaire (36).

- **Pupilles - Anisocorie, pupilles toniques, trouble d'accommodation**



Figure 28: Ptosis et myosis du côté gauche(37)

La première approche consiste à déterminer quelle pupille est anormale. Une anisocorie plus importante à la lumière indique que la grande pupille est anormale en raison d'une mauvaise contraction pupillaire due à une anomalie parasympathique. Un exemple est une paralysie du troisième nerf. Une anisocorie plus importante dans l'obscurité montre que la petite pupille est anormale, ce qui indique une mauvaise dilatation due à une déficience du système sympathique.

La salle d'examen doit être faiblement éclairée. Une évaluation précise de l'anisocorie ne peut être effectuée dans une pièce très lumineuse. L'enfant doit se concentrer sur un objet éloigné afin d'éviter le myosis dû à une réaction pupillaire proche qui pourrait confondre la réponse à la lumière de l'examineur.

La paralysie du troisième nerf (PTN) peut épargner la pupille ou la dilater sans réaction ni à la lumière ni à la convergence. La dilatation isolée de la pupille n'est pas classiquement considérée comme une paralysie du troisième nerf ; cependant, une évaluation minutieuse de la présence d'un ptosis subtil ou d'un mouvement extra-oculaire anormal est nécessaire pour éliminer une PTN en utilisant ce critère.

La pupille tonique, ou pupille d'Adie, est une cause bien connue d'anisocorie. Ici, la grande pupille est également anormale. La pupille est large et présente une réponse de faible constriction à la lumière, mais qui est nettement meilleure à l'accommodation ; on parle alors de dissociation de la lumière et de la proximité. La pupille tonique est souvent bénigne mais peut éventuellement devenir myotique. Il peut exister des anomalies anatomiques à l'origine de cette entité. Le diagnostic de la pupille tonique est généralement clinique. Il n'y a pas de paralysie des nerfs crâniens dans les cas de pupille tonique. (38)

L'accommodation résulte de la contraction des muscles ciliaires, de la relaxation des zonules du cristallin et d'une augmentation du pouvoir de réfraction effective du cristallin. Ce processus est médié par des fibres motrices cholinergiques et parasympathiques.

Les patients atteints du syndrome du triple A présentent souvent des signes de dysrégulation autonome.(39)

- **Nerf optique - Atrophie optique**

L'évaluation de la fonction du nerf optique par nécessité comprend l'évaluation de la fonction rétinienne. Le clinicien examine individuellement chacun des yeux du patient et commence l'examen par une évaluation de l'acuité visuelle.

Malgré le développement de méthodes adaptées aux différents âges, la mesure de l'acuité visuelle reste difficile chez les nourrissons, les enfants d'âge préscolaire et les personnes souffrant d'autres handicaps. En outre, de nombreuses techniques nécessitent un équipement et des conditions particulières, ce qui les rend inadaptées à certains contextes. Quelle que soit la méthode utilisée pour mesurer la vision d'un enfant, il est important d'évaluer la vision corrigée de toute erreur de réfraction, et d'évaluer les yeux séparément et ensemble chaque fois que possible.

L'acuité visuelle des nourrissons peut être mesurée par des méthodes de choix forcé de regard préférentiel à l'aide de cartes d'acuité de Teller ou de Cardiff, et par des tests électro-physiologiques de potentiels évoqués visuels. Ces deux techniques prennent du temps, nécessitent un équipement spécial et un personnel qualifié, et sont coûteuses. Jusqu'à récemment, ces méthodes n'étaient généralement utilisées que dans des unités d'ophtalmologie pédiatrique spécialisées. Chez les enfants coopératifs, âgés de 18 à 24 mois, il est possible d'utiliser des tests d'optotypes d'images (comme les images de Kays) à très courte distance. Les tests d'optotypes standard, tels que la carte E de Snellen, ne peuvent généralement être utilisés que chez les enfants âgés de 3 ans

ou plus. Il est important que les tests soient effectués à la distance appropriée et, si possible, en utilisant des systèmes d'optotypes linéaires pour s'assurer que l'effet d'encombrement n'est pas négligé chez les enfants amblyopes. Avec certains enfants plus jeunes et ceux qui ne savent pas lire, un test d'appariement, consistant à faire correspondre les lettres du tableau de distance avec celles d'une carte tenue de près, peut être utilisé.

L'étape suivante dans l'évaluation du nerf optique et des structures associées de la voie visuelle est l'examen des champs visuels.

L'examen formel du champ visuel n'est généralement possible que chez les enfants plus âgés. Cependant, des informations utiles sur les anomalies significatives du champ visuel, comme l'hémianopsie, peuvent être obtenues en testant les champs visuels à l'aide de méthodes de confrontation simples.(40)

Chez les très jeunes enfants ou chez les enfants plus âgés avec des fonctions cognitives assez développées, la technique la plus courante d'évaluation du champ est celle des champs visuels de confrontation. Il n'existe pas de protocole standardisé pour cette méthode d'évaluation du champ visuel qui est non quantitative et non automatisée. Néanmoins, les champs visuels de confrontation sont réalisés pour tenter de comprendre la vision périphérique lorsqu'aucune autre méthode de test n'est disponible. Pour établir la fixation centrale, avant de tester la périphérie, une petite cible (jouet, autocollant, doigts qui s'agitent) est maintenue en place dans les quatre quadrants du champ visuel, en allant de la périphérie vers le centre.

Cette opération peut être réalisée en monoculaire ou en binoculaire. Le regard de l'enfant vers la cible est interprété comme indiquant que le quadrant testé est intact. Cette méthode permet d'obtenir une compréhension grossière de la vision périphérique de l'enfant testé.(41)

- **Orbite - Absence du lobe orbitaire et/ou palpébral de la glande lacrymale.**

La glande lacrymale apparaît chez les embryons humains de 22-24 mm de longueur couronne-croupe à partir de l'ectoderme du fornix conjonctival supérieur à la fin du deuxième mois de vie intra-utérine. L'interaction entre les cellules épithéliales et mésenchymateuses est nécessaire au bon développement de la glande lacrymale et régit également le développement des glandes salivaires. Les aspects orbitaux et palpébraux se forment au cinquième mois de la vie, mais la différenciation complète intervient trois à quatre ans après la naissance. Par conséquent, toute altération structurelle au tout début de la vie intra-utérine peut entraîner une agénésie de la glande lacrymale.

L'agénésie congénitale de la glande lacrymale est une cause rare d'œil sec dans l'enfance et se caractérise par une aplasie ou une hypoplasie de la glande lacrymale principale.

Elle peut être isolée ou associée à une agénésie des glandes salivaires, à une atresie du système de drainage lacrymal ainsi qu'à des comorbidités systémiques.

Le film lacrymal est fondamental pour le maintien d'une surface oculaire saine. La couche lipidique du film lacrymal des enfants est plus épaisse que celle des adultes, ce qui ralentit l'évaporation et augmente la stabilité du film lacrymal, empêchant ainsi la surface oculaire de se dessécher. En outre, la surface oculaire exposée est moins importante chez les enfants. La combinaison de ces facteurs (c'est-à-dire un film lacrymal plus stable et une surface oculaire plus petite) peut expliquer la diminution relative des symptômes chez les enfants, même en l'absence de la glande lacrymale principale.(42)

Les résultats systémiques comprennent les éléments suivants :

Table 16: : les manifestations systémiques du syndrome
d'Allgrove à rechercher devant une alacrymie(29)

-
- | | |
|----|---|
| 1. | Achalasia cardia resulting in mega esophagus |
| 2. | Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) resistant adrenal insufficiency |
| a. | Corticoadrenal hypoplasia |
| b. | Increased skin pigmentation (diffuse) |
| 3. | Short stature/dwarfism |
| 4. | Microcephaly |
| 5. | Autonomic dysfunction |
| a. | Hypoglycemia |
| b. | Orthostatic hypotension |
| c. | Abnormal heart rate variation |
| d. | Sexual impotence |
| e. | Respiratory distress |
| f. | Abnormal reactions to intradermal histamine |
| g. | Palmoplantar hypokeratosis |
| 6. | Progressive neurological degeneration |
| a. | Upper and lower motor neuropathy |
| b. | Sensory impairment (optic atrophy, deafness) |
| c. | Progressive bulbospinal amyotrophy |
| d. | Cranial nerve involvement |
| e. | Seizures (myoclonus any type) |
| f. | Hypotonia |
| g. | Hyperreflexia |
| h. | Ataxia (Incoordination) |
| i. | Dementia |
| 7. | Association with chronic symptomatic neutropenia ^s |
-

b. Examens complémentaires :

L'alacrymie est la manifestation oculaire la plus fréquemment décrite du SA, mais plusieurs autres manifestations oculaires ont été rapportées sporadiquement. La différence de taille de la pupille est le deuxième signe oculaire le plus fréquent. Des potentiels visuels évoqués prolongés, l'astigmatisme et une myopie élevés ont également été rapportés.(43)

Même si l'alacrymie est le symptôme le plus constant (75 % des patients) , indiquant ainsi une implication importante de la surface oculaire, les investigations ophtalmologiques antérieures étaient limitées au fond d'œil, au test de Schirmer type I et à l'examen de la surface oculaire à la lampe à fente. L'examen du fond d'œil mettait en évidence une pâleur bilatérale de la tête du nerf optique, le test de Schirmer I montrait une sécrétion lacrymale réduite ou minimale, et une kératopathie ponctuée était souvent observée. Cependant, actuellement , il n'existe pas de données sur les caractéristiques exactes des anomalies de la surface oculaire, qui pourraient guider le diagnostic et le traitement appropriés dans un contexte clinique.

En fait, en raison du manque d'études approfondies, on ne sait pas si les dommages à la surface oculaire découlent d'un dysfonctionnement systémique autonome de la glande lacrymale, ou bien d'une altération des structures de la surface oculaire entraînant une déficience de la glande lacrymale.(44)

❖ L'examen à la lampe à fente :

Dans la mesure du possible, la cornée, l'iris, le cristallin, la chambre antérieure et le vitré antérieur doivent être examinés à l'aide d'une lampe à fente. Les jeunes enfants peuvent être examinés de cette manière s'ils sont tenus devant la lampe à fente dans la position couchée du "bébé volant" ou, alternativement, en utilisant une lampe à fente manuelle. Si une lampe à fente n'est pas disponible, l'examen est possible à l'aide d'une loupe et d'une source de lumière appropriée.

L'organisation, la symétrie et la clarté des structures du segment antérieur doivent être soigneusement évaluées.(40)

L'examen à la lampe à fente dans le syndrome d'Allgrove peut révéler une kératopathie ponctuée ou une ulcération cornéenne et des érosions conjonctivales.

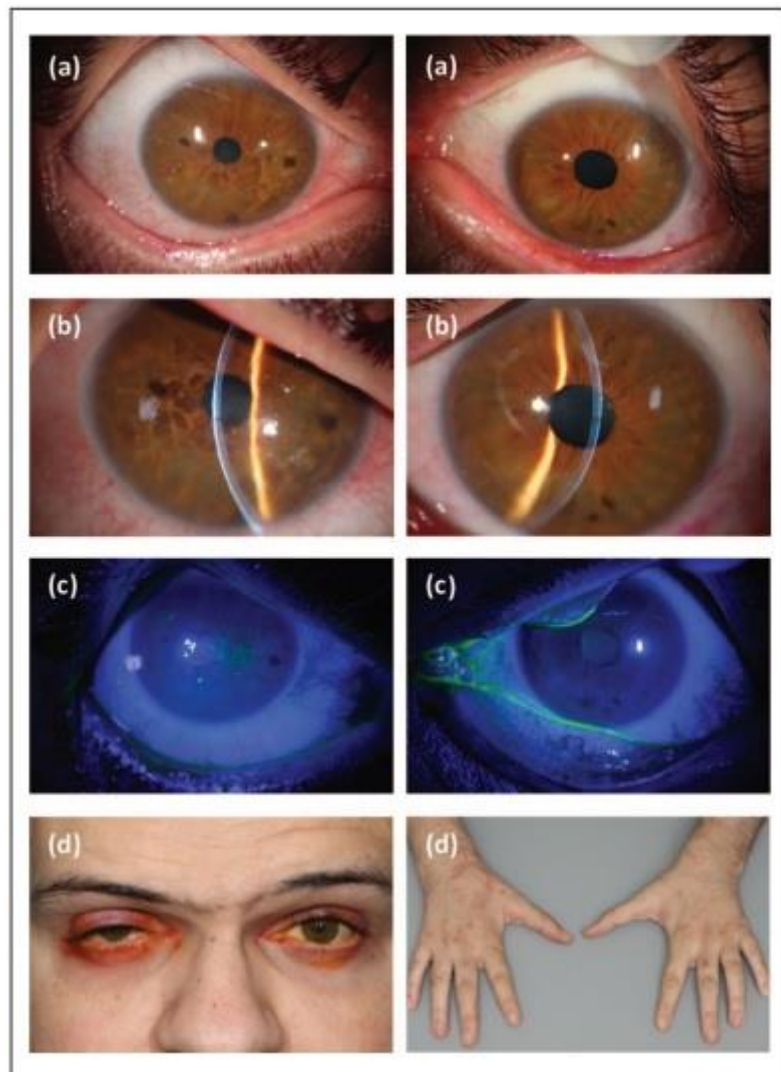


Figure 29 : des images de l'examen à la lampe à fente montrant une hyperémie conjonctivale bilatérale avec anisocorie (a et b), kératite ponctuée superficielle (c), et une dermatite (d)

❖ Le fond d'œil :

L'examen du fond d'œil peut être difficile et la dilatation des pupilles est essentielle. Chez les jeunes enfants, l'examen peut être facilité si l'enfant est tenu et nourri par un parent pendant l'examen. Pour les enfants plus âgés, il peut être nécessaire d'envelopper l'enfant dans une couverture et de demander à un assistant de tenir la tête de l'enfant pendant l'examen, après avoir expliqué aux parents que l'examen n'est en aucun cas douloureux.

Dans la mesure du possible, il faut utiliser des ophtalmoscopes directs et indirects. L'ophtalmoscopie indirecte, si possible à l'aide d'une lentille de 28+ ou 30+ dioptries, offre une bonne vue de l'ensemble du fond de l'œil, tandis que l'ophtalmoscopie directe permet un examen plus détaillé de structures telles que le disque optique et la fovéa.(40)

Le fond d'œil dans le SA peut révéler une pâleur du nerf optique et une hypopigmentation de la partie périphérique.(43)

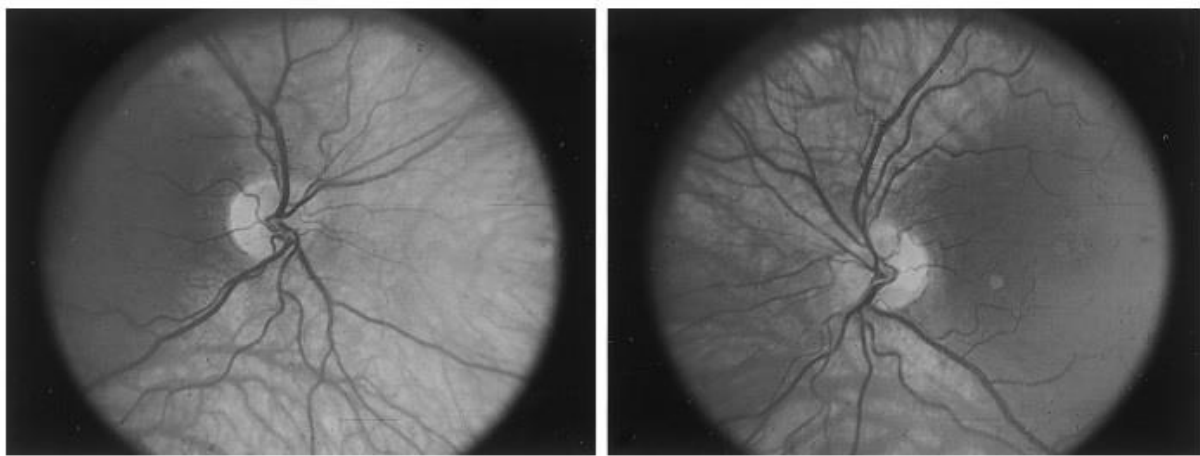


Figure 30 : Le pôle postérieur de l'œil droit (gauche) et de l'œil gauche (droite) montrant une pâleur modérée du nerf optique.(43)

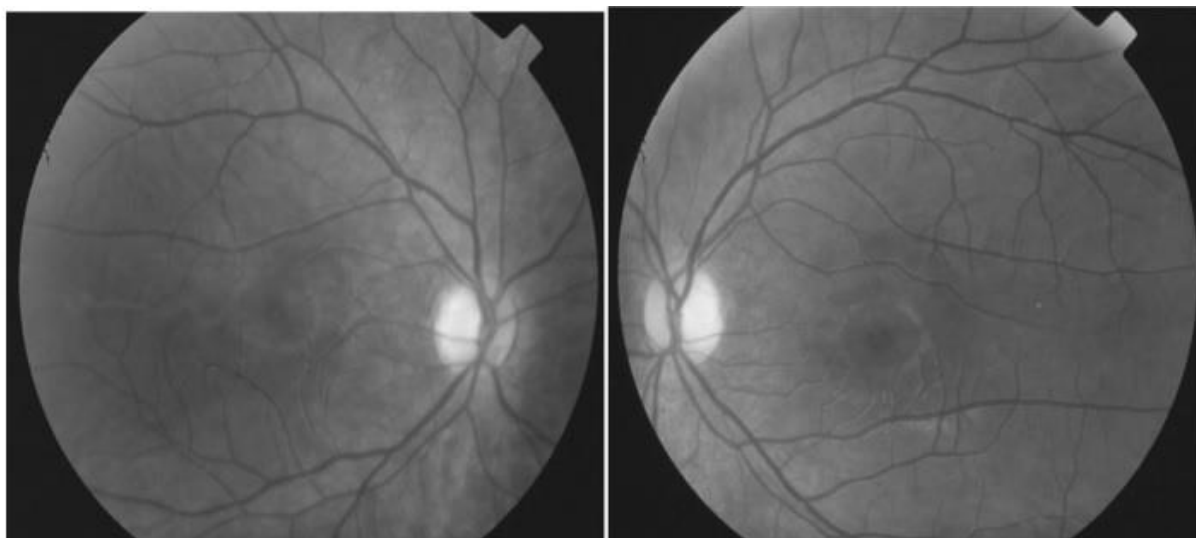


Figure 31 : pâleur du disque temporal au niveau des deux yeux(45)

❖ L'examen à la fluorescéine :

La coloration de l'œil à la fluorescéine fait partie de l'évaluation de tous les patients présentant un traumatisme ou une infection oculaire. Il s'agit d'une technique rapide et facile qui est cruciale pour le diagnostic et la gestion appropriés des urgences oculaires courantes. Observez la cornée et la conjonctive colorées à la fluorescéine sous une lumière "bleue" et idéalement en combinaison avec une lampe à fente grossissante.

La fluorescéine de sodium est un produit chimique soluble dans l'eau qui est fluorescent. Elle absorbe la lumière dans les longueurs d'onde bleues et émet l'énergie dans les longueurs d'onde vertes plus longues. Elle est fluorescente dans un environnement alcalin (comme dans la membrane de Bowman, qui est située sous l'épithélium cornéen) mais pas dans un environnement acide (comme dans le film lacrymal sur l'épithélium cornéen intact). Elle est donc utile pour révéler les abrasions les plus infimes de la cornée.

La fluorescéine a été utilisée pour la première fois en ophtalmologie dans les années 1880. Elle a d'abord été utilisée sous forme de gouttes, mais lorsque le danger de contamination par des bactéries (en particulier *Pseudomonas*) a été reconnu dans les années 1950, des bandes de papier imprégnées de fluorescéine ont été développées. Ces bandes sont maintenant fournies dans des emballages individuels stériles et doivent être utilisées à la place de la solution pré-mélangée.(46)

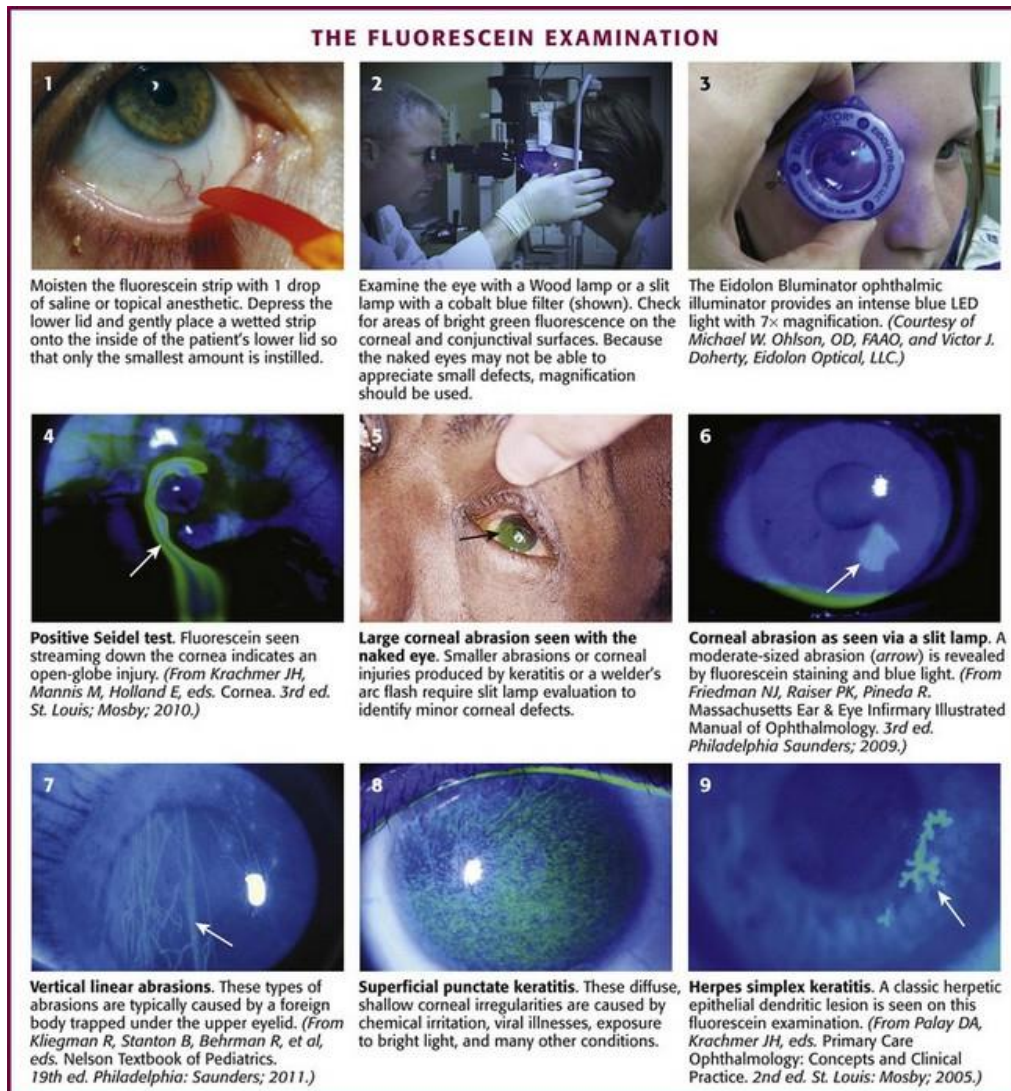


Figure 32 : L'examen à la fluorescéine.

Une quantité excessive de fluorescéine peut masquer des résultats subtils et donc doit être évitée.

Panel		Grade	Verbal description
A		0	Absent
B		I	Minimal
C		II	Mild
D		III	Moderate
E		IV	Marked
>E		V	Severe

Figure 33: Gradation de la pigmentation cornéenne et conjonctivale (47)

❖ Les potentiels visuels évoqués :

Les PEV de type flash et de type pattern proviennent du cortex visuel, qui traite principalement les informations provenant des 10° centraux du champ visuel. Ce test est utilisé pour évaluer les voies maculaires et la vision maculaire.

En revanche, l'électrorétinographie (ERG) flash normale peut être enregistrée lorsqu'il y a une lésion affectant l'ensemble de la zone maculaire, puisque l'ERG flash n'est pas affecté par les dysfonctionnements rétiens des zones localisées .

Ainsi, il est utile d'enregistrer les deux potentiels pour différencier les troubles rétiens généralisés et les troubles affectant les zones maculaires ou d'autres structures de la voie visuelle afférente. (48)

Dans le syndrome d'Allgrove , les potentiels évoqués visuels par inversion du contraste d'un motif en damier révèle une réduction de l'amplitude, confirmant l'atrophie bilatérale du nerf optique.(43)

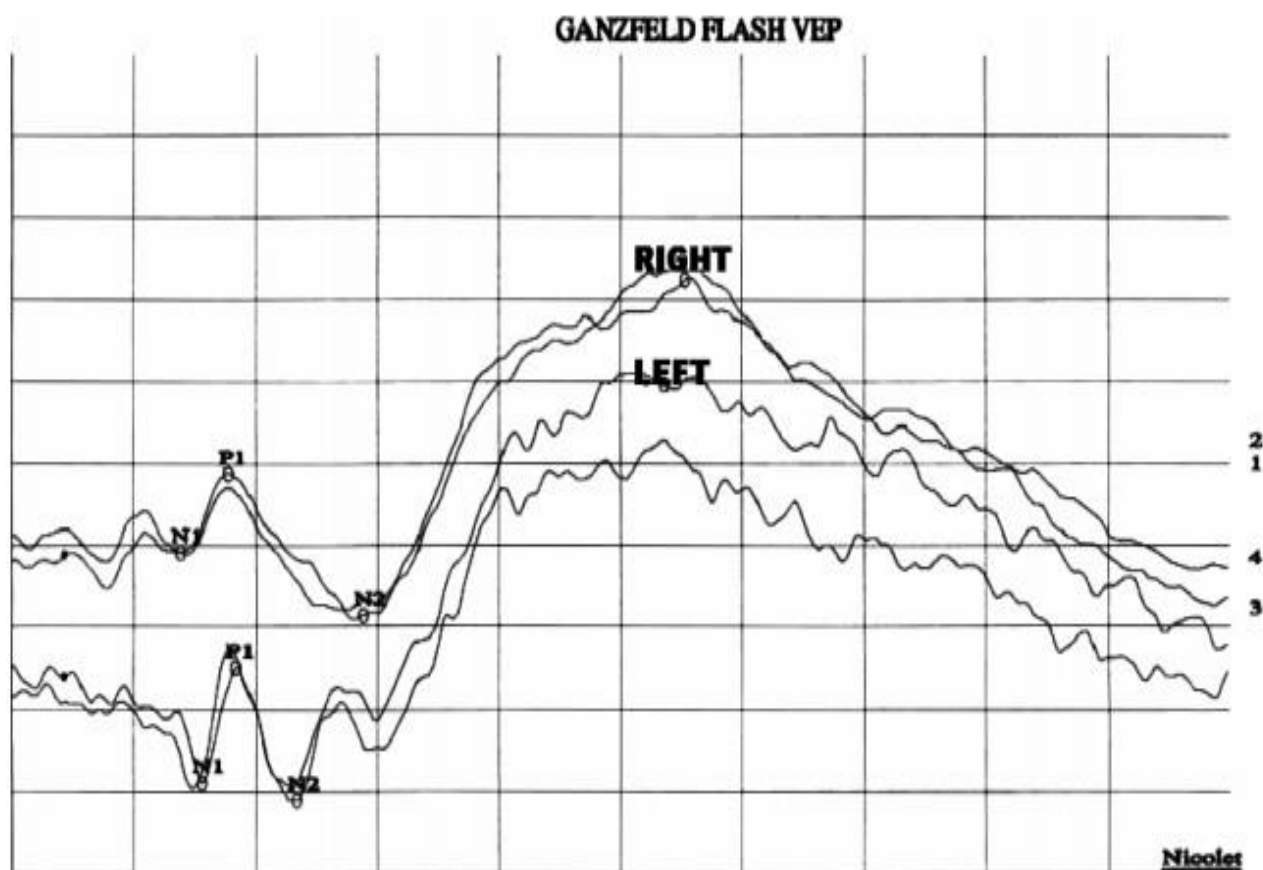


Figure 34 : Réponse du potentiel évoqué visuel flash présentant une asymétrie et une amplitude réduite pour les deux yeux(45)

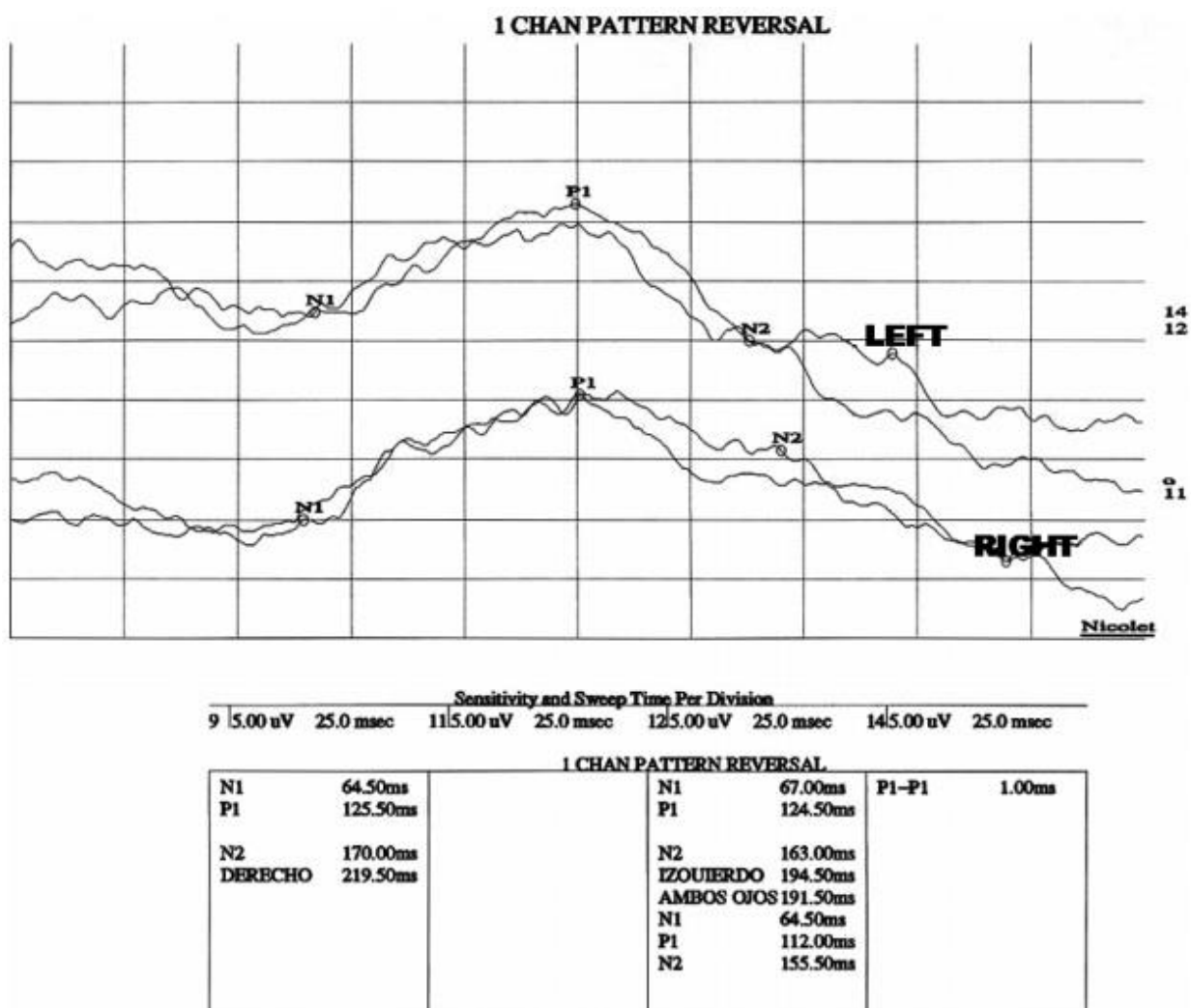


Figure 35: Réponse du potentiel évoqué visuel de type pattern montrant une asymétrie et une anomalie de la vitesse de conduction pour les deux yeux avec une valeur "p" de de 125,5 et 124,5 (45)

❖ Le test de Schirmer :

Le test de Schirmer est utilisé pour évaluer la production de larmes, notamment chez les patients suspectés d'œil sec. Ce test fonctionne selon le principe de l'action capillaire, qui permet à l'eau contenue dans les larmes de se déplacer le long d'une bande de test en papier de la même manière qu'un tube capillaire horizontal. La vitesse de déplacement le long de la bandelette est proportionnelle au taux de production de larmes.

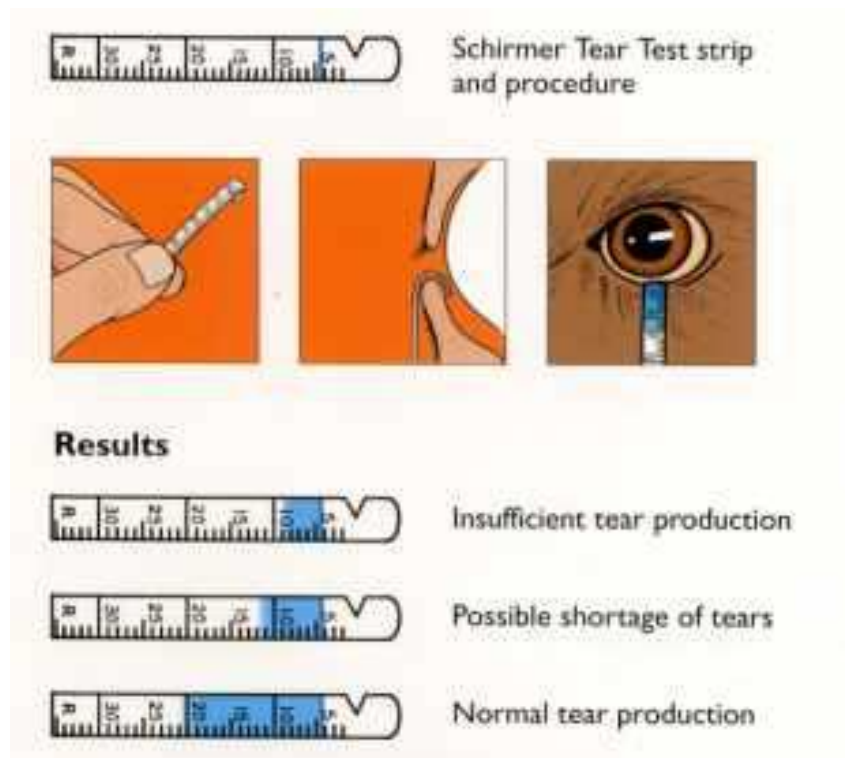


Figure 36: test de schirmer (49)

Pour effectuer le test, les bandelettes de Schirmer sont étiquetées "L" et "R" pour l'œil gauche et l'œil droit, respectivement. Ensuite, chaque bandelette est pliée à un angle de 90 degrés. On demande au patient de regarder vers le haut et on tire la paupière du patient vers le bas. L'extrémité pliée de la bandelette est placée dans l'œil de façon à ce qu'elle repose entre la conjonctive palpébrale de la paupière inférieure et

la conjonctive bulbaire de l'œil. Cette procédure est ensuite répétée pour l'autre œil. Une fois les deux bandes placées, on demande au patient de garder les yeux doucement fermés (sans les serrer) pendant cinq minutes. Ensuite, le patient est invité à ouvrir les deux yeux et à regarder vers le haut afin de pouvoir retirer les bandelettes.

Le score du test de Schirmer est déterminé par la longueur de la zone humide des bandelettes (à l'aide de l'échelle fournie avec les bandelettes) et la durée de la mesure en minutes. Un score supérieur à 10 mm en 5 minutes est considéré comme normal. Un score inférieur à 5 mm en 5 minutes indique un déficit en larmes.(50)

Le test de Schirmer peut être difficile à réaliser chez les enfants ; lorsqu'il est possible, il donne des informations utiles.(33)

Le test de schirmer a confirmé l'alcrymie chez 4 de nos patients , le 5ème malade n'a pas bénéficié du test .

Il existe deux variantes du test de Schirmer : Schirmer I mesure la sécrétion lacrymale totale (basale et réflexe). Schirmer II est une mesure de la sécrétion réflexe uniquement et implique une stimulation nasale après l'insertion de la bandelette. Une variante du Schirmer I qui peut permettre de mesurer la sécrétion basale implique l'application d'un anesthésique topique avant l'insertion de la bandelette. Une goutte d'anesthésique topique est placée dans le fornix conjonctival. Le fornix inférieur doit être séché avec un applicateur à bout de coton.

Bien que la réalisation du Schirmer I avec un anesthésique puisse fournir une image plus précise de la sécrétion basale, l'utilité et l'efficacité globale de l'administration d'un anesthésique lors du test de Schirmer sont controversées.(51)

Les examens d'imagerie :

La glande lacrymale est une glande séreuse, de forme bilobée mesurant environ 20×12×5 mm. Bien que sa taille varie légèrement d'un individu à l'autre, les différences entre les glandes droite et gauche, normalement symétriques, constituent un indice important de la présence d'une pathologie.

L'échographie (US), le scanner et l'IRM sont tous utilisés pour l'imagerie de la glande lacrymale.(52)

La tomodensitométrie (TDM orbitale) :

La glande lacrymale est d'une densité similaire à celle du muscle, elle est partiellement encastrée dans l'os et enveloppée dans une graisse de faible densité , ce qui fait du scanner une excellente technique d'imagerie.

L'anatomie osseuse est particulièrement bien délimitée par la tomodensitométrie qui est très sensible à la présence de calcifications.(52)

Dans le syndrome d'Allgrove , on peut retrouver une diminution du volume des glandes lacrymales voire leur absence .(8)

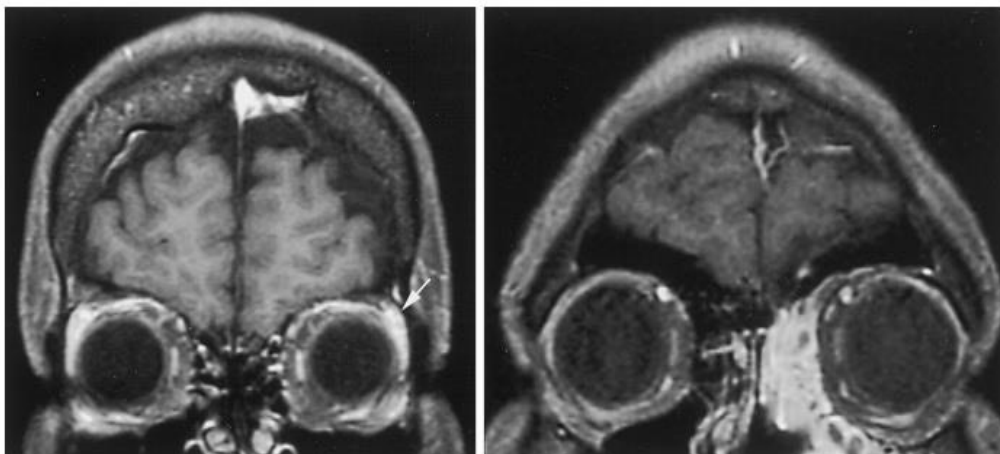


Figure 37 : Imagerie par résonance magnétique d'un sujet normal (à gauche) avec présence évidente de glandes lacrymales (flèches) et d'un patient avec le syndrome d'Allgrove (à droite) montrant l'absence de glandes lacrymales.(43)

L'inconvénient de la TDM est cependant l'exposition inévitable du cristallin à l'irradiation (0 mGy ou 3 rad). La dose cumulative à vie associée à la formation de la cataracte est estimée entre 200 et 600 rad. l'avènement de la tomodensitométrie multicoupe avec des capacités multiplanaires permet la reconstruction d'images de haute qualité à partir d'un ensemble de données de n'importe quel plan sans perte de la résolution spatiale.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Les avantages de l'imagerie par résonance magnétique dans l'exploration de la glande lacrymale sont l'absence de rayonnement ionisant et la résolution à haut contraste des images. Les inconvénients sont les suivants : le temps d'acquisition relativement long, qui peut entraîner une dégradation de la qualité de l'image due au mouvement, et une sensibilité moindre à la présence de calcifications et à l'imagerie de l'os.(52)

Les glandes lacrymales normales ont un signal intermédiaire (parfois hétérogène) à la fois sur l'imagerie pondérée en T1 et en T2 et se rehaussent symétriquement après l'administration de gadolinium.(53)

L'IRM reste le meilleur choix pour l'évaluation de la glande lacrymale. Ainsi, ces examens ont fourni des informations utiles au diagnostic de l'absence bilatérale des glandes lacrymales.(54)

La biopsie de la glande lacrymale :

La biopsie de la glande lacrymale peut montrer une dégénérescence neuronale et un manque de granules sécrétoires dans les cellules acineuses.(55)

Tearlab : mesure de l'osmolarité du film lacrymal

De nouveaux tests sont en cours de développement ; le plus pertinent, qui pourrait devenir le gold standard , est la mesure de l'osmolarité du film lacrymal. (56)

D'après des études diverses , la mesure d'osmolarité lacrymale représenterait le moyen le plus pertinent afin de poser le diagnostic et stadifier la sévérité du syndrome sec . (57)

La diminution des mesures d'osmolarité reflète de manière pertinente le succès d'un traitement appliqué.

Dans le cas de sécheresse oculaire, l'hyperosmolarité du film lacrymal résulte de déficit de son volume ou si celui-ci est suffisant, d'une évaporation excessive avec instabilité du film lacrymal. L'osmolarité du film lacrymal peut être mesurée par pression de vapeur ou par mesure de l'abaissement du point de congélation, mais leur utilisation clinique est limitée. Un appareil mesurant l'osmolarité par une technique d'impédance électrique a été développé plus récemment, le TearLab. L'avantage de cette technique est le petit volume (0,05 µl) de larmes nécessaire, l'absence d'obligation de transfert du prélèvement et enfin la rapidité d'obtention du résultat (30 secondes pour les deux yeux). la plus élevée des valeurs obtenues pour les deux yeux, qui est la plus indicative de la sévérité de la sécheresse oculaire, et la différence entre les deux yeux, qui donne une idée de l'instabilité du film lacrymal. (57)

3-Diagnostic différentiel de l'œil sec (58)

❖ Absence congénitale de la glande lacrymale

- Isolé
- Dysplasie ectodermique anhidrotique

Le déficit de la composante aqueuse des larmes résulte d'une anomalie de la glande lacrymale elle-même ou de l'innervation de la glande.

L'absence congénitale de la glande lacrymale ou acini se produit rarement en l'absence d'anomalie systémique ou d'hypoplasie faciale, mais elle peut le plus souvent être trouvée en tant que composante d'une dysplasie ectodermique anhidrotique.

Elle est héritée en mode récessif lié au sexe.

les Glandes et les conduits, y compris le canal lacrymal, sont dans ce cas , des vestiges non fonctionnels ou ils peuvent être complètement absents, ainsi la production de larmes est en conséquence diminuée. La transpiration est également réduite, ce qui entraîne une intolérance à la chaleur. Les autres résultats typiques sont les suivants l'hypodontie ou l'adontie, l'hypotrichose, une crête frontale et un menton proéminents, ainsi qu'un nez en selle.

❖ **Traumatisme de la glande lacrymale**

- Blessure
- Iatrogène : Chirurgie ou médicaments anticholinergiques
- Infection

❖ **Neurogène**

- Dysautonomie familiale (syndrome de Riley-Day)

La dysautonomie familiale est facilement reconnaissable par sa combinaison unique de manifestations oculaires. Il s'agit notamment de l'hypoesthésie cornéenne, de l'hypolacrimie, des exodéviation, du myosis induit par la méthacholine, de la myopie, de l'anisométrie et de la tortuosité des vaisseaux rétiens. L'anisocorie et le ptosis sont également observés dans ce syndrome.

La confirmation du diagnostic peut être obtenue en notant l'absence de papilles fongiformes sur la langue et en observant une réaction anormale à l'histamine injectée dans la peau.(59)

- Le syndrome du cri du chat

Le syndrome du cri du chat, associé à délétion du bras court du cinquième chromosome, se manifeste par un cri rassemblant à celui du chat anormal dans la petite enfance, une microcéphalie, un retard mental profond, une dysmorphie faciale et des anomalies du squelette facial. Les larmes sont délicates et la pupille démontre une hypersensibilité, indiquant un dysfonctionnement autonome.

On pensait auparavant qu'il y avait une absence physiologique de larmoiement dans la période néonatale et que si cet état persistait au-delà de la période néonatale, cet état pouvait être à l'origine d'un larmoiement déficient. Cependant, il a été démontré que les nouveau-nés sécrètent normalement des larmes.(58)

➤ Absence de noyau lacrymal

La sécheresse oculaire peut résulter d'anomalies de l'anatomie de l'œil externe : les paupières, la cornée et la conjonctive. Ces modifications peuvent perturber le film lacrymal de sorte qu'un assèchement se produit sans diminution réelle de la production de larmes.

Les altérations structurelles peuvent également être associées à une réduction de la sécrétion des composants des larmes (la xérose).

➤ Ectropion

L'ectropion congénital est une anomalie rare qui peut menacer la cornée et l'acuité visuelle si elle n'est pas traitée à temps.

Bien que la physiopathologie de l'ectropion congénital soit inconnue, de multiples facteurs ont été évoqués, notamment l'absence de ligaments palpébraux latéraux efficaces, l'allongement latéral de la paupière, l'hypotonie de l'orbiculaire, le raccourcissement vertical de la lamelle antérieure et l'absence de fusion du septum orbital avec l'aponévrose du releveur.(60)

➤ Irrégularités de la cornée

➤ Irrégularités conjonctivales

❖ Infiltration de la glande lacrymale

➤ Le syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie rhumatismale chronique auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines et d'autres organes, associée à la production de divers auto-anticorps dans le sang.

Dans la plupart des cas, cette maladie se développe insidieusement sur une période allant de quelques mois à plusieurs années.

Les symptômes caractéristiques sont la sécheresse des yeux et de la bouche, la fatigue, les douleurs musculo-squelettiques et la tuméfaction des principales glandes salivaires.

L'atteinte des organes internes se produit chez environ 25 % des patients.

Le développement de lymphomes à cellules B non hodgkiniens représente la principale complication de la maladie.(61)

➤ Syndrome de Sicca

Dans certains cas, l'endommagement et le dysfonctionnement graduels et progressifs des glandes exocrines entraînent une sécheresse du corps entier, appelée syndrome sicca (du latin siccus signifiant sec ou soif).(61)

➤ Tumeurs

❖ Cicatrices conjonctivales

La cicatrisation conjonctivale peut être le résultat de d'un traumatisme, comme dans le cas de brûlures chimiques ou radiologiques. Elle peut également résulter d'une intervention chirurgicale et d'une maladie, comme dans le cas de l'hypovitaminose A, le syndrome de Stevens-Johnson et le pemphigoïde oculaire. (58)

➤ Blessure

- Brûlures chimiques
- Radiations

➤ Maladie

- Syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson est une forme bulleuse sévère de l'érythème polymorphe qui se caractérise par une atteinte étendue d'au moins deux muqueuses, fièvre et des réactions toxiques systémiques accompagnent les lésions cutanées classiques en cocarde .

Ce trouble est une réaction indésirable à un spectre similaire de médicaments et d'agents infectieux.

- Le pemphigoïde oculaire

Le pemphigoïde muqueux oculaire est une maladie chronique auto-immune vésiculeuse qui affecte généralement les patients âgés et qui est extrêmement rare dans la population pédiatrique.

Elle est caractérisée par des cloques conjonctivales sous-épithéliales avec un dépôt linéaire d'IgG, d'IgA ou de C3 le long de la membrane basale épithéliale.

Le diagnostic est principalement basé sur des critères cliniques, histopathologiques et d'immunofluorescence directe.(62)

- Destruction de la glande de Meibomius

Le dysfonctionnement de la glande de Meibomius (DGM) est caractérisé par une obstruction du conduit et/ou des modifications de la sécrétion glandulaire.

Dans le cas d'un DGM chronique, qu'il soit de nature inflammatoire ou obstructive, les patients subissent une atrophie de la glande de Meibomius comme produit final de la maladie chronique.

L'atrophie de la glande de Meibomius est en corrélation avec les manifestations cliniques de la DGM, ce qui en fait un outil utile pour l'évaluation de la sécheresse oculaire.

Une légère atrophie des glandes meibomiennes est présente chez un pourcentage élevé de patients pédiatriques asymptomatiques. Cependant, des formes plus sévères existent aussi. Les enfants doivent faire l'objet d'un dépistage de l'atrophie des glandes meibomiennes, car elle peut avoir des implications futures sur la santé de la surface de la surface oculaire.(63)

- Carence en vitamine A
- Syndrome de Levy-hollister

Le syndrome de Levy-Hollister, également connu sous le nom de syndrome lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD), est un syndrome rare.

Certaines des principales caractéristiques cliniques du syndrome LADD sont les suivantes : anomalies lacrymales, notamment obstruction du canal nasolacrymal avec maladie chronique de l'appareil lacrymal et hypoplasie ou aplasie de la glande lacrymale ; anomalies auriculaires telles que des oreilles basses et en forme de coupe et perte auditive unilatérale ou bilatérale ; les anomalies digitales, notamment l'aplasie, l'hypoplasie, la clinodactylie, la syndactylie partielle et l'absence de la phalange terminale des autres doigts ; et les anomalies des membres, particulièrement l'aplasie radiale, la synostose radio-ulnaire, la limitation de la pronation et de la supination du coude et la radio-déviation des mains. Les déformations des membres inférieurs sont moins fréquentes et comprennent la syndactylie, le grand hallux, l'os métatarsien surnuméraire et la déformation du talus.

En addition des anomalies dentaires qui sont observées chez la plupart des patients. Ces anomalies comprennent l'hypodontie, la microdontie, les dents coniques et l'hypoplasie de l'émail. Une autre manifestation orofaciale est l'hypoplasie ou l'aplasie des principales glandes salivaires, entraînant une xérostomie (64)

❖ **Clignement anormal**

Un clignement anormal est responsable de la sécheresse oculaire si la reconstitution du film lacrymal est retardée.(58)

➤ **Paralysie faciale**

Les causes infectieuses représentent les étiologies les plus courantes de la paralysie du nerf facial chez la population pédiatrique. Elles sont suivies par les traumatismes, les causes iatrogènes, congénitales, idiopathiques, récidivantes et néoplasiques.(65)

➤ **Hyposensibilité cornéenne**

L'anesthésie cornéenne congénitale (ACC) est une entité clinique rare qui présente toute une série de problèmes avant de se prêter à un diagnostic par le clinicien ,notamment , ne pas reconnaître les antécédents de blessures cornéennes auto-infligées, ne pas évaluer les sensations cornéennes chez un enfant souffrant d'ulcérations cornéennes récurrentes, diagnostiquer à tort une kératite virale et ne pas exclure toutes les causes secondaires d'anesthésie cornéenne, ainsi que les autres causes de blessures auto-infligées.(66)

B.Achalasie :

1-Rappel anatomique de l'œsophage :

L'œsophage est le prolongement distal direct du pharynx et relie ce dernier à l'estomac. Il commence dans le cou au niveau du bord inférieur du cartilage cricoïde. Le canal œsophagien descend dans le thorax où il se situe successivement dans les médiastins supérieur et postérieur avant de traverser le diaphragme pour pénétrer dans la cavité abdominale. Le site l'œsophage peut donc être subdivisé à des fins descriptives en trois parties : cervicale, thoracique et abdominale.

La partie thoracique est la plus longue et peut être subdivisée en une partie supérieure et une partie inférieure.

L'œsophage est un conduit musculaire tubulaire d'une longueur moyenne d'environ 25 cm. Il est bien attaché à sa jonction avec le pharynx et aussi à l'endroit où il traverse le hiatus œsophagien dans le diaphragme. Entre ces deux points de fixité relative, l'œsophage n'adhère que faiblement aux structures adjacentes et peut être mobilisé pendant l'opération sans difficulté excessive.(67)

a. Les sphincters œsophagiens :

L'œsophage possède un sphincter à chaque extrémité.

Le sphincter proximal, appelé sphincter œsophagien supérieur, n'est autre que la partie cricopharyngienne du constricteur pharyngé inférieur. Le sphincter inférieur de l'œsophage, connu sous le nom de sphincter cardiaque, n'est pas démontrable anatomiquement ni histologiquement. Néanmoins, il existe des preuves incontestables physiologiques et manométriques d'un mécanisme sphinctérien à l'extrémité inférieure de l'œsophage. Les facteurs suivants ont été proposés pour contribuer à ce mécanisme :

- une pression intra-abdominale positive agissant pour comprimer la partie abdominale courte de l'œsophage

- une zone physiologique à haute pression à l'extrémité inférieure de l'œsophage, qui peut être mise en évidence par la manométrie
- l'obliquité naturelle de l'angle oesophago-gastrique produisant un effet de valve.
- l'effet de pincement de la fronde crurale du diaphragme .
- l'effet de bouchon des plis muqueux au niveau de l'orifice cardiaque .

b. Trajet de l'œsophage :

À partir de la ligne médiane, l'œsophage s'incline légèrement vers la gauche dans la partie inférieure du cou avant de pénétrer dans le médiastin supérieur sur la ligne médiane. Déviant progressivement et légèrement vers la gauche, il vient se placer en arrière de la bronche principale gauche avant de se croiser à droite au niveau de la vertèbre T6. Enfin, il se croise à gauche de la ligne médiane pour se situer en avant de l'aorte thoracique descendante avant de traverser le diaphragme au niveau de la vertèbre T10 .

Il existe quatre points de rétrécissement sur la longueur de l'œsophage normal et ils sont visibles sous forme d'indentations sur la radiologique de la "déglutition barytée". Le premier de ces rétrécissements se situe au tout début de l'œsophage et est correspond au sphincter supérieur de l'œsophage (cricopharyngeus). C'est également la partie la plus étroite de l'œsophage. La deuxième constriction se situe au niveau de la zone de contact entre la crosse aortique et la paroi gauche de l'œsophage. Le troisième rétrécissement se situe à l'endroit où la bronche principale gauche entre en contact avec le côté gauche de l'œsophage.

La quatrième et dernière constriction se situe au niveau du hiatus œsophagien dans le diaphragme.

c. Les rapports de l'œsophage :

La trachée est située immédiatement en avant de l'œsophage cervical.

En arrière de celui-ci et séparés par le fascia prévertébral et les muscles prévertébraux se trouvent les 6ème et 7ème corps vertébraux cervicaux. latéralement , se trouve de chaque côté, la surface médiane du lobe thyroïdien correspondant. tandis que, plus latéralement encore, se trouve la gaine carotidienne ipsilatérale contenant la carotide commune, la veine jugulaire interne et le nerf vague.

En avant de l'œsophage se trouvent les nerfs laryngés récurrents droit et gauche, chacun se trouvant dans le sillon trachéo-oesophagien de son côté. À gauche de l'œsophage, dans la racine du cou, se trouve la terminaison du canal thoracique.

Dans le médiastin supérieur, l'œsophage est en relation postérieure avec les quatre vertèbres thoraciques supérieures dont les corps sont couverts antérieurement par les muscles prévertébraux et l'aponévrose prévertébrale.

À droite de l'œsophage, dans le médiastin supérieur, se trouvent la veine azygos qui se dirige vers la veine cave supérieure, alors qu'à gauche de l'œsophage se trouvent l'arc aortique, le canal thoracique et le nerf laryngé récurrent gauche.

Dans le médiastin postérieur, l'œsophage est situé en avant de la 5e à la 10e vertèbre thoracique.

Les veines hémiazygos et hémiazygos accessoires se croisent transversalement derrière l'œsophage, devant les corps vertébraux, les artères intercostales postérieures droites et le canal thoracique.

Postérolatérale à l'œsophage, du côté droit, se trouve la veine azygos. À gauche de l'œsophage se trouve l'aorte thoracique descendante, tandis que du côté droit, la plèvre médiastinale du poumon droite est très étendue et étroitement liée à la paroi de l'œsophage.

En avant, l'œsophage est traversé obliquement par la bronche principale gauche et juste en dessous par l'artère pulmonaire droite.

Plus bas, le péricarde fibreux se trouve en avant de l'œsophage, séparant ce dernier de l'oreillette gauche du cœur.

La partie abdominale de l'œsophage, d'environ 2,5 cm de long, passe par l'ouverture formée par les deux piliers du diaphragme et vient se loger dans le sillon œsophagien sur la face postérieure du lobe gauche du foie. Il est attaché au diaphragme par le ligament phrénéo-oesophagien. (67)

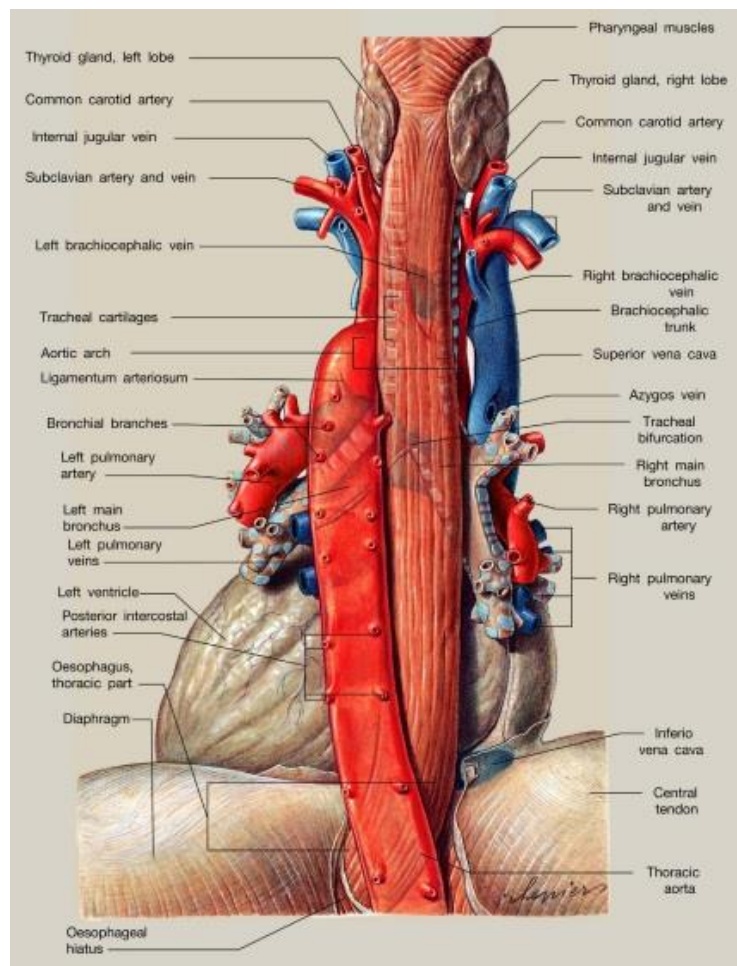


Figure 38: vue post des rapports de l'œsophage

d. La vascularisation artérielle et veineuse de l'œsophage :

Etant essentiellement un passage pour les aliments sans aucune fonction significative de sécrétion ou de digestion, l'œsophage a un système de vascularisation relativement modeste.

Le tiers supérieur de l'œsophage (comprenant les parties cervicales et médiastinales supérieures) est vascularisé par les éléments suivants:

les branches œsophagiennes des artères thyroïdiennes inférieures droite et gauche complétées par quelques branches des artères bronchiques. L'œsophage dans le médiastin postérieur est alimenté par deux ou trois artères œsophagiennes qui proviennent directement de l'aorte thoracique descendante. La partie distale de l'œsophage thoracique et de l'œsophage abdominal qui lui fait suite sont alimentés par les branches œsophagiennes de l'artère gastrique gauche, souvent avec une contribution de l'artère phrénique inférieure gauche.

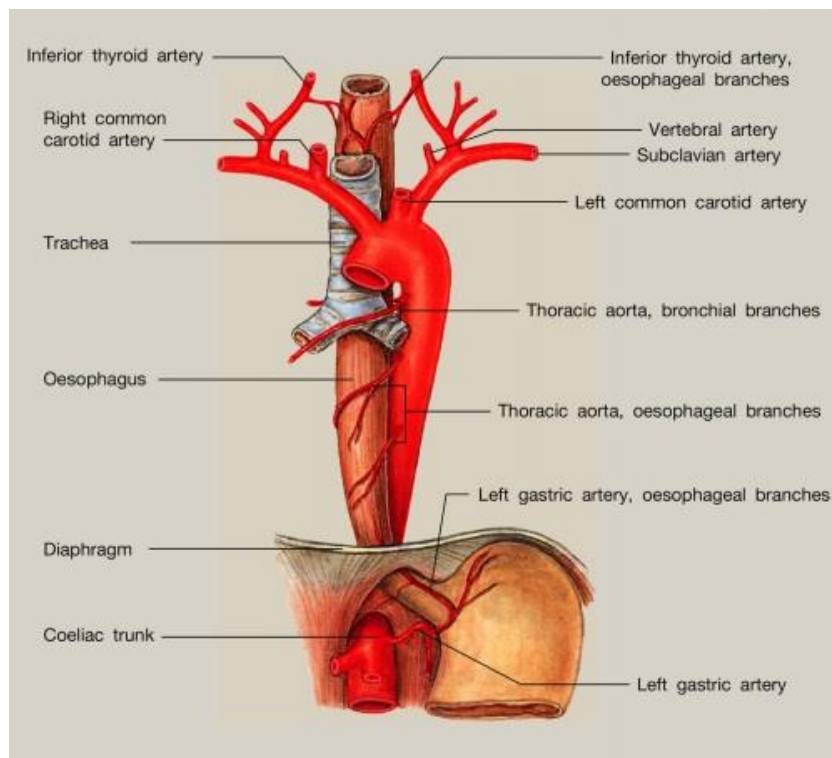


Figure 39: vue antérieure de la vascularisation artérielle de l'œsophage

Le drainage veineux de l'œsophage suit l'apport artériel. Ainsi l'œsophage cervical se draine dans les veines thyroïdiennes inférieures et dans les veines brachiocéphaliques. L'œsophage thoracique se draine dans les veines azygos et hémiazygos, tandis que la partie inférieure de l'œsophage se jette dans les affluents œsophagiens de la veine gastrique gauche, qui se jette à son tour directement dans la veine porte.

Dans la muqueuse et la sous-muqueuse de l'œsophage distal, il existe une anastomose veineuse naturelle.

Il existe une anastomose veineuse naturelle entre les affluents œsophagiens de la veine gastrique gauche (système porte) et les veines œsophagiennes qui rejoignent les veines azygos. Il s'agit d'un exemple d'anastomose portosystémique, qui revêt une grande importance clinique.(67)

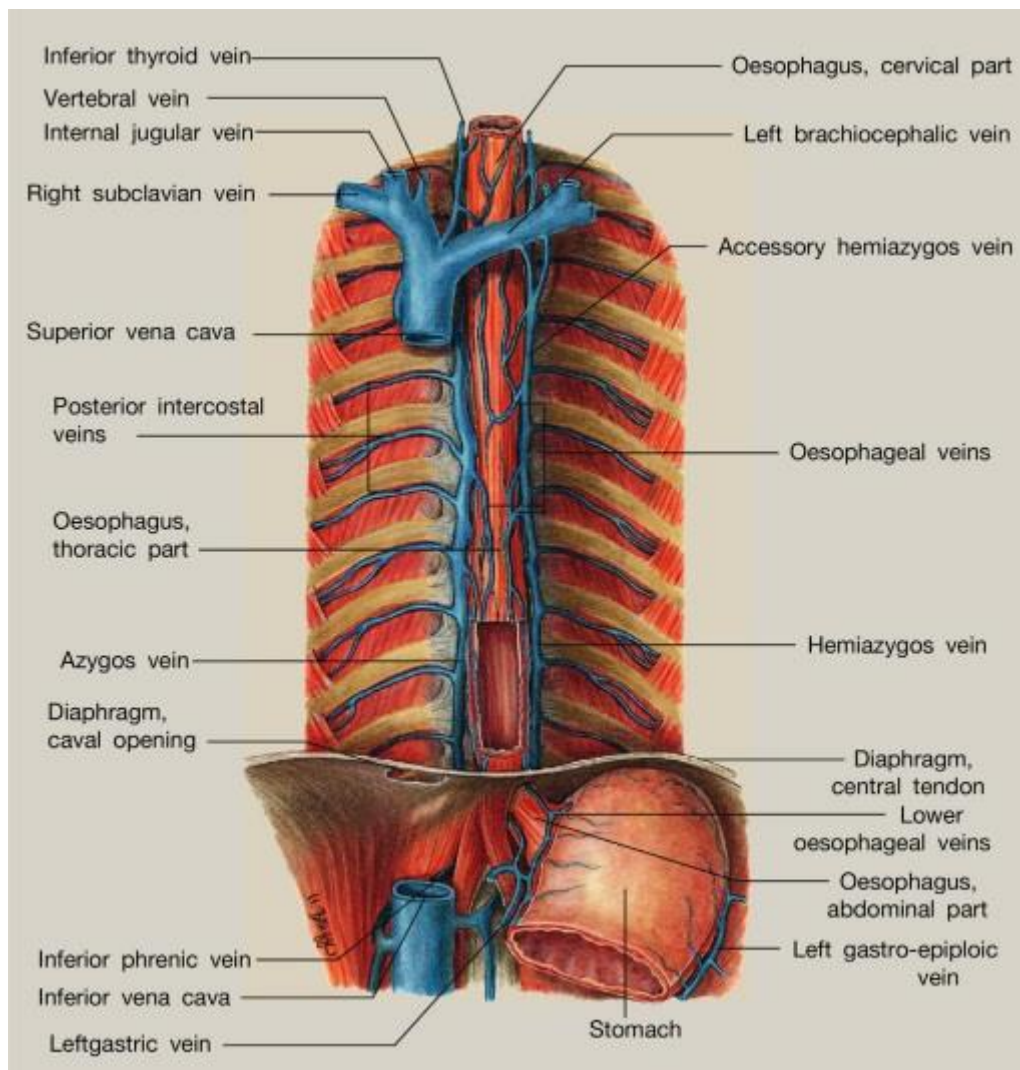


Figure 40: vue antérieure de la vascularisation veineuse de l'œsophage

e. L'innervation de l'œsophage :

L'innervation motrice du tiers supérieur de l'œsophage est assurée par des branches des nerfs laryngés récurrents droit et gauche. Le site reste de l'œsophage reçoit son innervation motrice du plexus œsophagien, qui s'étend circonférentiellement sur la surface de l'œsophage. Le plexus œsophagien est, à son tour, dérivé des nerfs vagues droit et gauche. Dans la paroi des deux tiers inférieurs de l'œsophage, entre les couches circulaires et longitudinales de la musculature, se trouvent plusieurs agrégations plexiformes de cellules parasympathiques, appelées plexus d'Auerbach. Ces cellules font synapse avec les fibres vagues entrantes et servent de médiateur à la contraction de la musculature de l'œsophage. L'achalasie cardiaque est associée à une absence ou à une réduction significative du nombre de plexus d'Auerbach.

L'innervation sensorielle de l'œsophage est médiée par les afférences viscérales dans les nerfs sympathiques ainsi que dans les fibres vagues parasympathiques.

f. La circulation lymphatique :

Conformément à la règle selon laquelle " les lymphatiques d'un organe suivent son alimentation artérielle", la lymphe œsophagienne se draine vers : (i) les ganglions cervicaux profonds dans la racine du cou, près de l'origine des artères thyroïdiennes inférieures; (ii) les ganglions trachéo-bronchiques ; (iii) les ganglions médiastinaux postérieurs le long de l'aorte thoracique descendante ; et (iv) le groupe coeliaque de ganglions pré-aortiques. Un plexus intramural de canaux lymphatiques dans la paroi de l'œsophage permet à la lymphe de circuler à la fois vers le haut et vers le bas.(67)

2- Rappel histologique de l'œsophage :

Lors de l'inspection histologique d'une coupe transversale de l'œsophage, les quatre couches qui sont caractéristiques du tube digestif, sont facilement visibles. De l'intérieur vers l'extérieur, ces quatre couches sont la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculature et l'adventice. La muqueuse de toute la longueur de l'œsophage est

tapissée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Au niveau de la jonction gastro-œsophagienne, il y a un changement net et abrupt dans la nature du revêtement épithélial où l'épithélium pavimenteux de l'œsophage cède la place à l'épithélium cylindrique de la muqueuse gastrique.

Cette jonction, appelée ligne Z, est normalement située au niveau sous-diaphragmatique .

La sous-muqueuse de l'œsophage, surtout dans son tiers inférieur, présente quelques glandes muqueuses dont les conduits se déversent dans la lumière œsophagienne. Les sécrétions de ces glandes aident à lubrifier les aliments solides ingérés. La muscularis propria est constituée

de deux couches de muscles : une couche interne de muscles disposés de façon circulaire et une couche externe de muscles orientés longitudinalement.

Dans le tiers supérieur de l'œsophage, la musculeuse est constituée exclusivement de muscles striés (squelettiques) volontaires. Dans le tiers inférieur, elle est entièrement constituée de muscles lisses (viscéraux) involontaire. Le tiers moyen de l'œsophage possède une musculeuse composée en grande partie de muscles lisses et d'un léger mélange de fibres musculaires striées.

À l'extérieur de la musculeuse se trouve une couche adventicielle. Contrairement à la plupart des autres parties de l'intestin, l'œsophage ne possède pas de couche séreuse.(67)

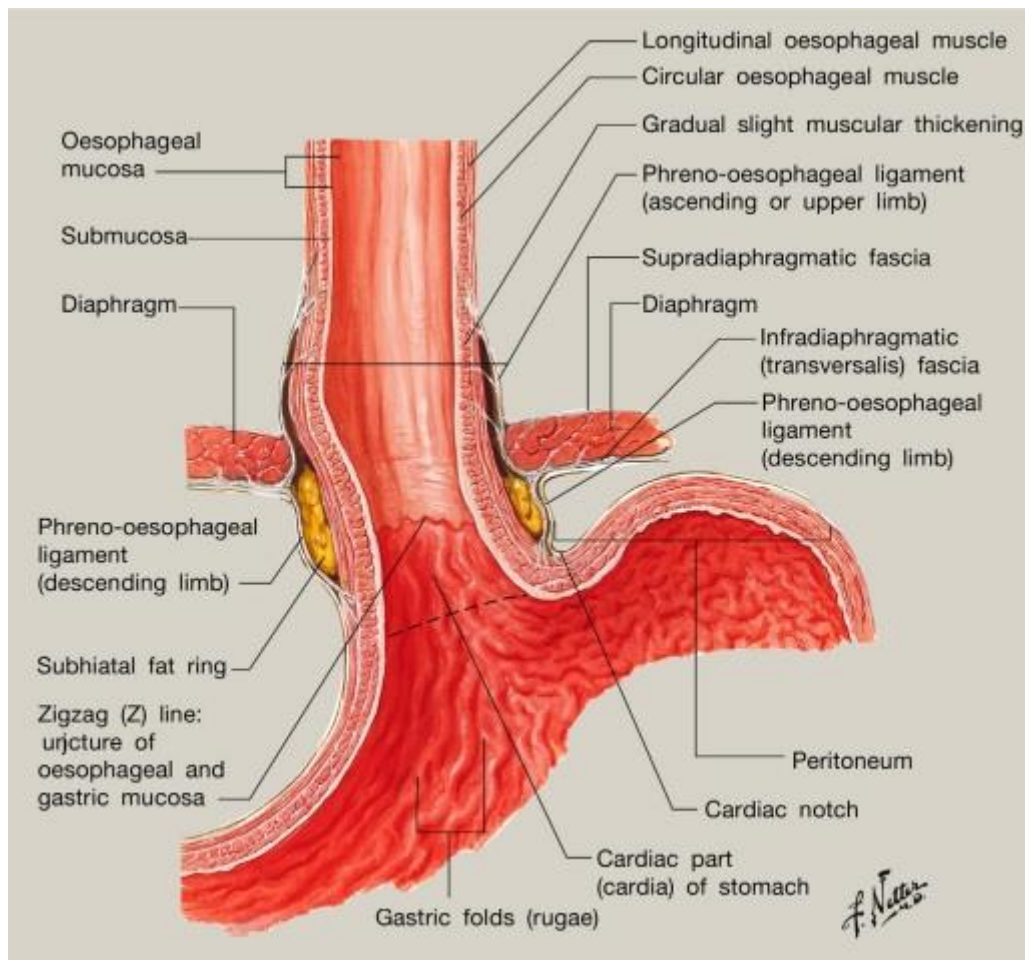


Figure 41: schéma montrant l'anatomie de la jonction gastro-oesophagienne

3- Définition de l'achalasie :

L'achalasie, qui signifie "défaut de relaxation", est un trouble neurodégénératif rare de la motilité de l'œsophage résultant de la dégénérescence du plexus inhibiteur myentérique de la paroi œsophagienne. Il se caractérise par une relaxation incomplète du sphincter œsophagien inférieur (SIO), une augmentation du tonus du SIO et un apéristaltisme de l'œsophage, ce qui entraîne un transit lent ou absent du bolus dans l'estomac.(68)

4- Physiopathologie :

L'étiologie de l'achalasie n'est pas entièrement comprise, mais on considère qu'elle est due à un déséquilibre entre les neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs dans l'œsophage distal suite à la perte des cellules ganglionnaires. L'absence de cellules ganglionnaires non adrénergiques et non cholinergiques conduit à une action non opposée de l'acétylcholine et de la substance P, ce qui entraîne une absence de relaxation du SIO.

Des déficiences dans les neurones libérant de l'oxyde nitrique en particulier ont été mises en cause chez les patients atteints d'achalasie.

L'autopsie et les spécimens réséqués ont également noté une réponse inflammatoire avec des cellules T cytotoxiques CD3/CD8 positives ainsi que des éosinophiles et des mastocytes dans la région, ce qui peut suggérer un phénomène auto-immun. Il existe des rapports de cas héréditaires et familiaux d'achalasie indiquant un lien génétique possible.(69)

5- Diagnostic positif:

a. Clinique

L'achalasie pédiatrique est généralement diagnostiquée entre 7 et 15 ans et présente une légère prédominance chez les garçons. L'incidence estimée varie de 0,1 à 0,18/100 000 enfants par an.

Il s'agit d'une maladie débilitante qui dure toute la vie et qui a un impact important sur la qualité de vie.(68)

Parmi nos malades, 2 garçons et 2 filles ont présenté une achalasie, elle n'a pu être diagnostiquée qu'à partir de 2 ans de vie.

➤ Les signes fonctionnels :

D'après les études, les symptômes les plus courants sont les vomissements (80 %), la dysphagie (75 %) et la perte de poids (64 %). Les autres symptômes comprennent l'obstruction et l'impaction du bol alimentaire, les douleurs thoraciques et les régurgitations. En comparaison avec les adultes, les enfants sont plus susceptibles de présenter des symptômes respiratoires (c'est-à-dire une toux chronique et nocturne), ainsi que des complications extra-œsophagiennes telles que les inhalations pulmonaires récurrentes et les symptômes résultant de la compression par un mégaoesophage. Bien que les nourrissons soient rarement atteints, les premiers symptômes de l'achalasie, tels que le refus de s'alimenter et le retard de croissance sont décrits comme étant déjà présents au cours de la première année de vie. À long terme, la vidange incomplète de l'œsophage avec stase alimentaire et la survenue d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) après une intervention pour achalasie peuvent entraîner un risque accru de développement d'œsophagite, d'œsophage de Barrett et de carcinome épidermoïde de l'œsophage.(68)

Dans la série de cas également , les symptômes de l'achalasie étaient dominés par le retard de croissance staturopondéral , les vomissements , l'anorexie et la dysphagie .

➤ Les signes physiques :

Le diagnostic est suspecté par l'interrogatoire, mais il est souvent retardé chez les enfants en raison de la rareté de la maladie.

Les symptômes de l'achalasie sont souvent mal interprétés et attribués à un RGO ou à un trouble de l'alimentation, ce qui retarde le diagnostic et la mise en place d'un traitement approprié. Le score d'Eckardt a été développé pour objectiver les symptômes de l'achalasie et est la somme des scores de symptômes de la dysphagie, la régurgitation, la douleur thoracique et la perte de poids .

Table 17:: score d'ECKARDT(68)

Score	0	1	2	3
Dysphagia	No	Occasionally	Daily	At each meal
Regurgitation	No	Occasionally	Daily	At each meal
Chest pain	No	Occasionally	Daily	At each meal
Weight loss	No	<5 kg	5–10 kg	>10 kg

b. Paraclinique :

Le bilan diagnostique comprend des études radiographiques, une endoscopie haute et une manométrie œsophagienne, qui est considérée comme le gold standard pour le diagnostic de l'achalasie et, plus récemment, également pour le sous-typage de l'achalasie. L'étude du transit baryté (chronométré) montre généralement un aspect en "bec d'oiseau" de l'œsophage, qui correspond à une jonction œsophagogastrique étroite et à un œsophage dilaté, ainsi qu'un apéristaltisme et une mauvaise évacuation du contraste baryté. L'oesophagographie peut être utile pour évaluer les résultats équivoques de la manométrie en cas d'absence de contractilité pour documenter la rétention du bolus, ce qui confirme le diagnostic d'achalasie.

L'endoscopie est systématiquement réalisée chez l'adulte pour exclure l'obstruction mécanique par une tumeur maligne en cas d'obstruction de l'écoulement de l'EGJ et de pseudo-achalasie (c'est-à-dire la maladie de Chagas, œsophagite éosinophile), qui peut imiter l'achalasie tant sur le plan clinique et manométrique. Si elles sont pratiquées, des biopsies au cours de l'endoscopie ,doivent être faites pour exclure une oesophagite à éosinophiles. Cependant, l'endoscopie n'est pas systématiquement indiquée chez les enfants, surtout lorsque le profil clinique de l'achalasie est évident.(68)

➤ la manométrie œsophagienne :

La manométrie œsophagienne consiste en la mise en place d'un cathéter qui mesure l'impédance pendant l'acte de déglutition, et est capable d'évaluer les trois composantes essentielles du diagnostic de l'achalasie : péristaltisme, pression du SIO (sphincter inférieur de l'œsophage) au repos et relaxation réceptive du SIO.

Au cours des dernières années, des améliorations significatives ont été apportées à la technologie des capteurs manométriques, à l'affichage des données manométriques et à l'analyse des données manométriques. La manométrie à haute résolution (HRM) fournit des informations améliorées et plus détaillées sur la motilité de l'œsophage par rapport à la manométrie conventionnelle, et est aujourd'hui considérée comme le meilleur test pour le diagnostic des troubles de la motilité. Dans cette technique, 20 à 36 capteurs de pression sont espacés de 1 cm, ce qui réduit considérablement l'espacement entre les capteurs par rapport à la manométrie conventionnelle (habituellement 3 à 6). Pour avoir une vue d'ensemble de tous ces signaux de pression, on utilise des graphiques en couleur, également appelés topographie de pression, qui permettent une interprétation rapide et intuitive. ce qui crée une carte topographique des pressions et permet de classer l'affection en trois sous-types.

Cette compréhension récente a été résumée dans la classification de Chicago des troubles de la motilité de l'œsophage, dans laquelle le type I est défini comme une contractilité œsophagienne minimale, le type II comme des pressurisations compartimentées sans péristaltisme, et le type III avec des contractions distales spastiques.

Les paramètres CC impliqués dans cette sous-classification sont la pression de relaxation intégrée (IRP), l'intégrale contractile distale (ICD), la latence distale (DL) et le schéma de pressurisation intrabolus (contour isobare de 30 mmHg par rapport à l'atmosphère). (70)

Bien que les résultats cliniques et radiologiques puissent suggérer une achalasie, la manométrie à haute résolution (MHR) est maintenant considérée comme le gold standard pour diagnostiquer et déterminer les sous-types d'achalasie.

L'aspect typique en MHR implique l'absence de péristaltisme dans le corps œsophagien ainsi qu'une relaxation incomplète du SIO.

Elle peut également être réalisée pour évaluer la réponse au traitement, ainsi qu'en cas de symptômes récurrents.

En outre, la manométrie peropératoire a été utilisée pour aider à guider la longueur et la profondeur de la myotomie.

La manométrie à haute résolution peut également être utile dans les situations où la standardisée peut ne pas permettre un véritable diagnostic. (68,69)

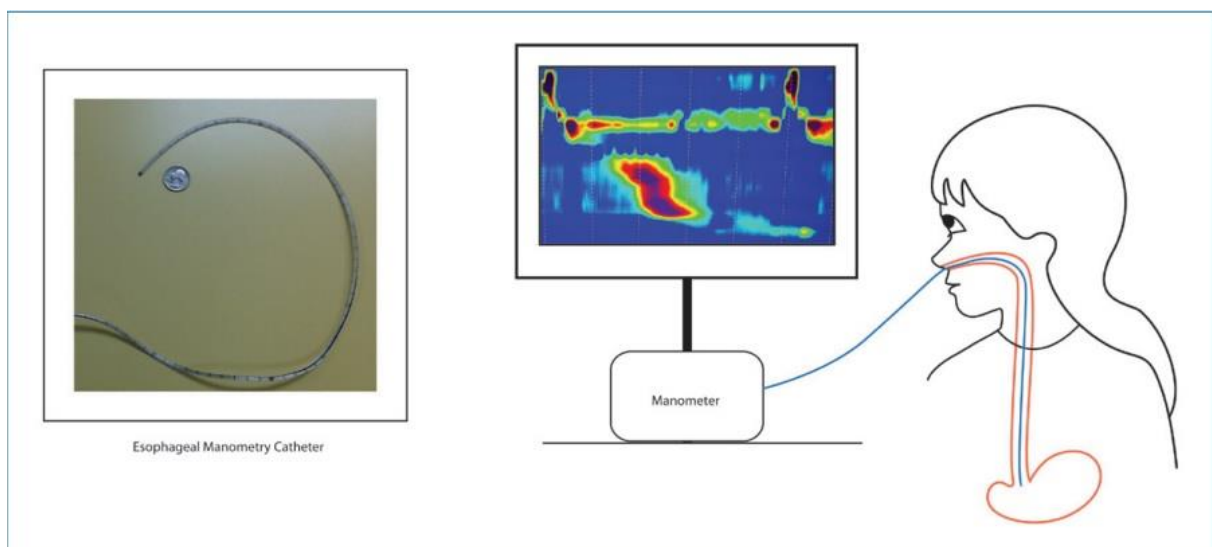
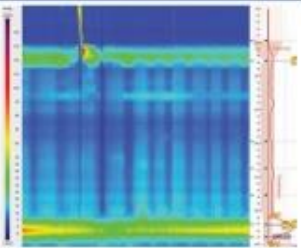
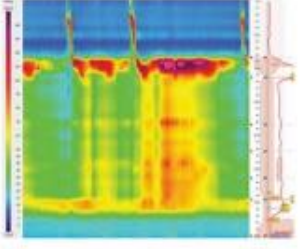
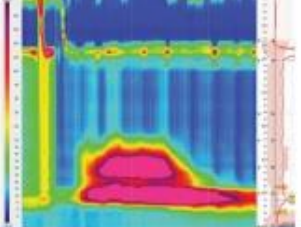


Figure 42 : la manométrie oesophagienne

Table 18:: les sous-types d'achalasie basés sur le CC.(68)

Type	Description	HRM criterion				DL	HRM picture
		IRP	DCI	IBP	DL		
Type I	Classic achalasia	>15 mmHg	100% failed peristalsis (= DCI < 100 mmHg/ cm/s)	NA	NA	NA	
Type II	Panesophageal pressurization	>15 mmHg	100% failed peristalsis (= DCI < 100 mmHg/ cm/s)	>20% panesophageal pressurization (= IBP > 30 mmHg)	NA	NA	
Type III	Spastic achalasia	>15mmHg	DCI of premature contractions > 450 mmHg	NA	20% premature contractions (DL < 4.5s)	20% premature contractions (DL < 4.5s)	

CC: Chicago Classification; HRM: high-resolution manometry; IRP: integrated relaxation pressure; DCI: distal contractile integral; IBP: intrabolus pressure; DL: distal latency; NA: not applicable. Images with courtesy of Prof. Dr. S. Nurko, Boston's Children Hospital, Boston, USA.

➤ Le transit baryté :

La plupart des cliniciens commencent le bilan avec un oesophagogramme qui montre un œsophage dilaté se rétrécissant jusqu'au SIO en forme de " bec d'oiseau ". Le degré de dilatation dépend généralement de la durée des symptômes.

L'étude de la déglutition barytée, également connue sous le nom d'œsophagogramme baryté ou d'œsophagogramme, est une étude radiographique avec contraste couramment utilisée pour évaluer les caractéristiques structurelles et, dans une certaine mesure, les caractéristiques fonctionnelles de l'œsophage.

La technique d'examen de l'hirondelle barytée peut varier d'un établissement à l'autre. En général, les deux composantes de l'examen de la déglutition barytée impliquent l'évaluation de l'hypopharynx/œsophage cervical et de l'œsophage thoracique par fluoroscopie.

Elle consiste en l'administration de cristaux (granules effervescent de bicarbonate de sodium) et la consommation d'eau pour la distension, suivie d'une prise de baryum épais tout en réalisant des images en spot de l'œsophage cervical à la jonction gastro-œsophagienne. Il s'agit d'images à "double contraste", puis enregistrement vidéo (~4 images/seconde) pendant que le patient avale une bouchée de baryum fluide. (71)



Figure 43: oesophagogramme montrant l'apparence typique d'un bec d'oiseau de l'œsophage distal.

Un oesophagogramme baryté chronométré a été utilisé comme test définitif par certains auteurs, car il permet d'évaluer l'activité péristaltique et le degré d'hypertension du SIO en fonction du temps nécessaire pour la vidange de l'œsophage.

➤ **L'endoscopie haute :**

Il est raisonnable de procéder à une endoscopie haute et à une biopsie pour exclure une œsophagite, infection à *Trypanosoma cruzi*, une tumeur maligne qui est rare chez l'enfant et d'autres causes secondaires d'achalasie.

Lors de nos explorations paracliniques, on avait eu recours au TOGD et à l'endoscopie haute, seuls qui étaient disponible.

La manométrie n'a été effectuée qu'une seule fois et est revenue positive.

Les TOGD réalisés avant l'âge de 2 ans sont revenus normaux malgré la symptomatologie clinique évocatrice, leur réalisation de nouveau chez les même patients mais après cet âge a démontré des anomalies en faveur de l'achalasie .

6-Diagnostics différentiels :

➤ **Gastro-intestinal**

▪ **Œsophagite éosinophile**

L'œsophagite à éosinophiles est une affection de l'enfant et de l'adulte caractérisée par une infiltration éosinophile isolée et sévère de l'œsophage. Les patients pédiatriques atteints d'œsophagite à éosinophiles présentent généralement des vomissements, des régurgitations, des douleurs épigastriques et thoraciques et des brûlures gastriques. Les enfants plus âgés et les adultes peuvent également présenter des brûlures d'estomac et une dysphagie. Bien que les symptômes soient similaires à ceux observés dans le reflux gastro-œsophagien (RGO), les patients réagissent peu ou pas du tout à la suppression de l'acidité et à d'autres formes de traitement anti-reflux.

L'étiologie de l'oesophagite à éosinophiles n'est pas connue. On l'attribue de plus en plus aux allergies alimentaires, mais l'oesophagite à éosinophiles peut aussi être un sous-groupe de la gastro-entérite à éosinophiles, une maladie auto-immune.

Actuellement, le diagnostic définitif de l'oesophagite à éosinophiles est posé par l'identification d'une infiltration éosinophile isolée dans l'oesophage de patients qui présentent des symptômes de reflux et dont les études du pH sont normales (ou à la limite de la normale) et qui sont réfractaires à l'inhibition de l'acidité. Certains patients peuvent présenter une légère réponse symptomatique à l'inhibition de l'acidité, mais les résultats de la biopsie ne changent pas. La surveillance du pH œsophagien révèle souvent des épisodes de reflux fréquents et brefs, mais une clairance acide œsophagienne et un indice de reflux normaux. Le diagnostic dépend également des patients qui démontrent une amélioration clinique et histologique à un essai d'élimination des aliments ou à une corticothérapie. Il a été suggéré que les patients atteints d'oesophagite à éosinophiles ont un aspect endoscopique caractérisé par une granularité, un sillon subtil et la formation d'un anneau oesophagien . Toutefois, la biopsie reste le test diagnostique le plus pertinent.(72)

▪ Sténose œsophagienne

La sténose œsophagienne est définie comme un rétrécissement fixe et intrinsèque ou extrinsèque de l'œsophage qui obstrue la progression normale du bol alimentaire.

Les causes peuvent être classées comme congénitales ou acquises.

La rareté ou la subtilité relative des signes physiques associés à la sténose œsophagienne nécessite souvent un indice de suspicion élevé pour le diagnostic, en particulier dans l'enfance ou la petite enfance. Bien que les enfants préverbaux ne puissent évidemment pas décrire les symptômes de dysphagie ou d'odynophagie, même les enfants âgés de 5 à 7 ans peuvent avoir des difficultés à le faire . Le tableau clinique peut se composer de régurgitations ou des vomissements récurrents, une toux,

un étouffement ou une cyanose pendant ou après les repas, ou avec des pneumonies d'aspiration récurrentes. Les symptômes et les signes peuvent être aussi subtils comme l'irritabilité pendant ou après les repas, ou des mouvements inhabituels de la tête, peut-être des mouvements dits de ruse pour faciliter la déglutition. Les enfants présentant sténose congénitale de l'œsophage (SCO) se manifestent généralement au moment d'introduction des aliments solides, bien que la dysphagie pour les liquides puisse survenir en quelques semaines si la sténose est grave.

La plupart des patients atteints de SCO voient leurs symptômes apparaître au cours de la première année de vie, mais le diagnostic est souvent retardé et peut ne pas être posé avant la deuxième année de vie.

Parfois, ces patients présentent une apparition soudaine ou une exacerbation des symptômes par un bol alimentaire ou à un corps étranger avalé. Chez l'enfant plus âgé ou l'adolescent, comme chez l'adulte, la dysphagie due à une sténose de l'œsophage est généralement perçue comme une gêne localisée dans la région sous-sternale ou suprasternale, et souvent un bolus avalé est régurgité afin d'obtenir un soulagement. Cette situation diffère de la dysphagie due à une dysmotilité œsophagienne, où des actions de déglutition répétées sont souvent effectuées par l'enfant pour aider à la progression du bolus.

L'absence de diagnostic peut entraîner un retard de croissance, un refus de manger et un comportement inhabituel pendant les repas.(73)

▪ Les autres troubles de la motilité œsophagienne :

Lorsqu'un patient est adressé pour une dysphagie, une endoscopie supérieure est la première étape essentielle pour exclure les anomalies structurelles. Si aucune anomalie n'est trouvée, la manométrie œsophagienne est généralement l'étape suivante pour la détection des troubles de la motilité œsophagienne.

Il existe quatre catégories principales qui sont classées en fonction de la relaxation du LES et de la motilité du corps œsophagien : (1) relaxation incomplète du SIO (achalasie ou obstruction de la jonction œsophagogastrique), (2) troubles majeurs de la motilité (absence de contractilité, spasme œsophagien distal et œsophage hypercontractile ou en marteau-piqueur), (3) troubles mineurs de la motilité (motilité œsophagienne inefficace ou péristaltisme fragmenté) et (4) motilité œsophagienne normale.(70)

▪ **Reflux gastro-œsophagien :**

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est un processus physiologique normal qui se produit tout au long de la journée chez les nourrissons, les enfants et les adultes en bonne santé. Le RGO se produit lors d'épisodes de relaxation transitoire du sphincter œsophagien inférieur ou lors d'une adaptation inadéquate du tonus du sphincter aux changements de la pression abdominale. De nombreux épisodes de reflux sont courts et asymptomatiques, ne s'étendant pas au-delà de l'œsophage distal.

Les symptômes ou les affections associés au RGO sont classés comme œsophagiens ou extra-œsophagiens. Les affections œsophagiennes comprennent les vomissements, la faible prise de poids, la dysphagie, les douleurs abdominales ou substernales/rétrosternales et l'œsophagite. Les symptômes extra-œsophagiens comprennent les symptômes respiratoires, notamment la toux et la laryngite, et les érosions ou complications dentaires.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO), quant à lui, se produit lorsque le contenu gastrique reflue dans l'œsophage ou l'oropharynx et produit des symptômes.

La surveillance du pH œsophagien ou l'endoscopie ne sont pas nécessaires pour confirmer la présence d'un RGO chez un patient présentant des symptômes classiques de RGO. Cependant, une étude du pH est nécessaire pour documenter le reflux chez les patients présentant des symptômes extra-œsophagiens tels que des symptômes

respiratoires sans aucun symptôme de RGO.16-18 De même, lorsqu'une œsophagite est suspectée (douleur ou perte de sang), une endoscopie gastro-intestinale supérieure avec biopsie œsophagienne est recommandée. Cependant, lorsqu'il existe une suggestion d'anomalie anatomique telle qu'une obstruction intestinale ou une dysphagie, une étude du transit barytée chronométrée est indiquée.(74)

➤ **Troubles fonctionnels**

- **Dysphagie fonctionnelle**
- **Troubles gastro-intestinaux fonctionnels**

➤ **Respiratoire**

- **Asthme**
- **Troubles de l'alimentation**

➤ **Autres**

- **Maladie de Chagas :**

La maladie de Chagas, ou trypanosomiase américaine, dont l'agent étiologique est *Trypanosoma cruzi*, est un problème de santé majeur en Amérique latine.

Critères de diagnostic. Le diagnostic de maladie de Chagas est posé si un enfant (1) n'avait jamais reçu de transfusion, (2) ne s'était jamais rendu dans une zone endémique, et (3) avait des parasites identifiés dans le sang ou était réactif lorsqu'il était testé par deux techniques sérologiques.

la maladie est contractée par trois voies principales : par l'intermédiaire de l'insecte triatomide hématophage vecteur qui, en piquant, dépose des excréments contenant des trypomastigotes infectieux, par transfusion sanguine et par voie transplacentaire.(75)

- **Défaut de croissance ...**

C. L'insuffisance surrénalienne :

1-Rappels anatomiques de la glande surrénale :

Les glandes surrénales ont été décrites pour la première fois en 1552 sous le nom de "glandulae renis incumbentes" (glandes situées sur le rein).

Les surrénales sont des organes rétro-péritonéaux reposant de chaque côté sur les piliers du diaphragme. Elles se trouvent de chaque côté de la colonne vertébrale (T11-12), contre la surface supra-médiale du rein correspondant, et sont entourées d'une fine couche de tissu conjonctif aréolaire lâche et d'une épaisse capsule fibreuse. Ceci les rend facilement séparables du pôle supérieur du rein.

Elles sont fixées par de nombreuses bandes fibreuses et des attaches vasculaires.

Macroscopiquement, Les glandes surrénales sont d'un jaune foncé, leur surface est finement granuleuse et leur consistance est ferme par rapport à la graisse péri-rénale.

Chez l'adulte, chaque glande mesure environ 50 mm verticalement, 30 mm transversalement et 10 mm dans le plan antéropostérieur. À 1 an de vie, Chaque glande pèse normalement 1g et se développe jusqu'à environ 4 à 5 g à l'âge adulte, mais peut peser jusqu'à 22 g à l'autopsie, apparemment en raison du stress de la maladie en phase terminale. La couleur brun jaunâtre des glandes est dû à la présence de substances lipoides.

Les rapports anatomiques :

La glande surrénale droite est de forme triangulaire ou pyramidale, avec l'apex supérieur et la base embrassant le rein . Elle est située en avant du diaphragme et du rein droit et en arrière de la veine cave inférieure et du lobe droit du foie.

Supérieurement, la glande est en contact avec la zone dénudée du foie. Si la couche inférieure du ligament triangulaire ou coronaire droit du foie est particulièrement haute, la glande surrénale droite peut résider partiellement dans la

partie supérieure de la gouttière paracolique droite (poche de Morison), où elle est immédiatement en contact avec le péritoine. Son hile se trouve sur sa face antérieure, un peu en dessous du sommet, et généralement une seule veine surrénale droite émerge du hile.

La glande surrénale gauche est en forme de croissant semi-lunaire et s'étend plus bas sur le bord médial du rein.

Elle est en rapport, en avant, avec l'estomac et le pancréas et postérieurement avec le diaphragme. Contrairement à la surrénale droite, la surrénale gauche est largement recouverte en avant par le péritoine du petit sac. Si le reflet du ligament gastrophrénique est de loin médial, elle est également recouverte par le péritoine du grand sac dans la région de la gouttière paracolique gauche. Une zone de taille variable de la glande surrénale gauche peut se trouver en contact immédiat avec l'estomac, près de la jonction cardio-œsophagienne, sans péritoine intermédiaire (où l'artère gastrique gauche, de sa position sur le pilier gauche du diaphragme, pénètre dans le petit épiploon pour gagner la petite courbure de l'estomac).

Chaque glande a une surface antérieure et postérieure et un bord médian.

Les glandes surrénales possèdent une capsule propre qui les entoure étroitement et qui se prolonge par des septums de tissu conjonctif portant des vaisseaux à l'intérieur de la glande. En outre, elles partagent avec les reins une seconde capsule, le fascia périrénal (fascia de Gerota).

Une quantité considérable de graisse se trouve dans l'espace périrénal entre le fascia de Gerota et les véritables capsules des surrénales et des reins.

En haut, l'aponévrose périrénale est enfermée et s'estompe sur la surface inférieure du diaphragme ; en dessous, l'aponévrose périrénale est ouverte et la graisse périrénale se confond avec celle de la fosse iliaque, ce qui pourrait expliquer les cas de reins mobiles ou ectopiques.

Le feuillet antérieur de l'aponévrose périrénale s'efface dans le fascia sur l'aorte, la veine cave inférieure, et d'autres structures de la ligne médiane ; l'espace périrénal ne s'étend pas de l'autre côté. L'inclusion des glandes surrénales dans le fascia de Gerota est importante sur le plan chirurgical parce que les glandes surrénales peuvent être disséquées de l'intérieur de la graisse périrénale sans compromettre le péritoine ou les structures de la ligne médiane.

En dehors du fascia de Gerota se trouve la graisse pararénale, en avant de laquelle se trouve le fascia de Zuckerkindl. Il limite le rétropéritoine en avant et représente un vestige de l'ancien mésentère du côlon ascendant et descendant et du duodénum qui ont adhéré secondairement au péritoine abdominal postérieur au cours du développement.(76)

La vascularisation artérielle :

Les glandes ont un approvisionnement artériel important avec trois groupes principaux de vaisseaux qui se divisent avant de pénétrer dans la glande : l'artère phrénique inférieure, l'aorte et l'artère rénale.

Les artères phréniques inférieures passent juste au-dessus et médialement par rapport aux glandes surrénales, chaque artère donne généralement une série de branches dans la glande de son propre côté avant d'alimenter le diaphragme. Ces artères constituent les artères suprarénales supérieures, qui pénètrent dans la partie haute de la glande sur une étendue considérable.

Il y a généralement au moins une artère dans chaque glande à partir de l'aorte, juste au-dessus de l'origine des artères rénales : l'artère suprarénale moyenne.

Une ou plusieurs artères atteignent la glande à partir de l'artère rénale adjacente, ce sont les artères suprarénales inférieures.

En plus de ces trois sources régulières de vascularisation sanguine , d'autres vaisseaux passant à proximité peuvent également fournir des branches à la glande surrénale. Les plus constantes d'entre elles sont les branches provenant des intercostales, de l'artère ovarienne gauche ou de l'artère spermatique interne gauche.

Étant donné que toutes les artères qui s'approchent de la glande peuvent se ramifier, le nombre de vaisseaux qui y pénètrent peut être assez important. Il n'y a pas de position régulière dans laquelle ces branches entrent dans la glande. Ce détail anatomique est important pour deux raisons : (1) lors de l'approche des glandes surrénales, en disséquant dans la graisse perirénale, la présence de ces petites artères et veines annonce la proximité de la glande ; et (2) les vaisseaux d'alimentation saignent d'une manière irritante, à moins de procéder par diathermie ou par clip.

La plupart des branches des artères suprarénales se ramifient au-dessus de la capsule avant de pénétrer dans la glande et de se diviser à l'intérieur pour former un plexus subcapsulaire étroit. De courtes artères corticales qui naissent du plexus sous-capsulaire donnent naissance à un vaste réseau de capillaires sinusoïdaux qui occupent les interstices entre les groupes de cellules de la zone glomérulaire et entre les colonnes cellulaires de la zone fasciculée, puis forment un plexus profond situé dans la zone réticulaire. Ces capillaires sont fenestrés ; la taille des pores varie de 100 nm dans le cortex externe à 250 nm dans les zones fasciculées et réticulaires internes.

Il n'y a pas d'apport sanguin artériel direct dans les zones fasciculata et reticularis.

À partir du plexus profond, de petites veinules passent entre les cellules chromaffines de la moelle jusqu'aux veines médullaires, dans lesquelles elles pénètrent en passant entre des faisceaux proéminents de fibres musculaires disposées de façon longitudinale. Il semble que ces faisceaux de fibres régulent le flux sanguin au niveau de la jonction corticomédullaire (à l'aspect profond de la zone réticulaire), ce qui, à son tour, contrôlerait le taux de flux sanguin à travers la zone réticulaire et la zone fasciculée, et pourrait faire partie d'un mécanisme de contrôle de la disponibilité de la

corticotropine pour les cellules sécrétrices de ces régions et donc de son éventuelle absorption. Certaines branches artérielles majeures contournent le système décrit précédemment et alimentent directement la médulla afin de fournir un double apport sanguin, indirect et direct. Le sang arrivant par la voie indirecte (c'est-à-dire par les sinus corticaux) est suffisamment riche en glucocorticoïdes pour induire et maintenir la synthèse de la PNMT, l'enzyme nécessaire à la synthèse de l'épinéphrine à partir de la norépinéphrine. Plus de 95 % de l'épinéphrine provient de la médullosurrénale en raison de cette proximité anatomique et biochimique. Les modifications de l'apport sanguin relatif peuvent donc avoir de profondes conséquences physiques et biologiques. Les capillaires médullaires sont fenestrés, ce qui peut permettre la libre diffusion des catécholamines libérées. Malgré la richesse de la vascularisation, le débit sanguin de la surrénale normale est d'environ 10mUmin, mais l'apport à la fois à la médullaire et au cortex augmente en cas de stress ; la corticotrophine produit une augmentation immédiate du débit sanguin vers les surrénales.

La vascularisation veineuse :

Contrairement aux artères, le drainage principal de la glande se fait généralement dans une seule grande veine suprarénale (centrale), qui quitte la glande par le hile. La droite est courte (0,5 cm) et se draine directement dans la veine cave inférieure. La ligature de la veine surrénale droite peut donc être difficile, et les particularités individuelles de l'anatomie locale obligent parfois le chirurgien à clamper latéralement la veine cave. Du côté gauche, la veine surrénale est plus longue et est généralement rejointe par la veine phrénique inférieure, qui se jette dans la veine rénale gauche. De plus petites veines émissaires peuvent se drainer dans la veine phrénique inférieure, la veine rénale et, rarement, la veine porte hépatique. La veine centrale présente deux à quatre faisceaux musculaires lisses longitudinaux bien visibles, dont la fonction est inconnue. On peut supposer qu'ils rétrécissent l'écoulement issu de la glande et peuvent augmenter l'exposition des cellules corticales aux facteurs systémiques (corticotrophine) et l'exposition des cellules médullaires au cortisol.

Le drainage lymphatique :

Il existe deux plexus : un profond dans la capsule et un dans la médulla. De nombreux vaisseaux lymphatiques quittent la glande surrénale et se terminent dans les ganglions aortiques latéraux et dans les ganglions para-aortiques près du pilier du diaphragme et de l'origine de l'artère rénale. Certains vaisseaux lymphatiques percent le diaphragme et se drainent vers le canal thoracique ou le médiastin postérieur.

Innervation:

La médulla est un transducteur neuroendocrinien, une structure qui transforme le signal nerveux (codé électriquement sous forme de potentiels d'action) en un signal endocrinien (codé chimiquement). Il existe une riche réserve nerveuse constituée de fibres sympathiques préganglionnaires cholinergiques myélinisées, qui traversent le hile et font synapse sur les cellules de la médulla. Ces fibres se terminent par des synapses avec les phéochromocytes, qui sont donc équivalents aux neurones sympathiques postganglionnaires. Les corps cellulaires des neurones qui innervent la médullosurrénale proviennent de la colonne cellulaire intermédiaire entre T3 et L3. La plus grande partie de l'innervation atteint les surrénales par l'intermédiaire du nerf splanchnique supérieur thoracique ipsilatéral (T5 à T9).

Les catécholamines sont libérées dans la circulation systémique après stimulation du nerf grand splanchnique. Ses branches se terminent par rapport aux cellules médullaires de manière comparable à la synapse : l'acétylcholine est libérée lors de la stimulation, elle agit sur les récepteurs muscariniques des membranes des phéochromocytes et modifie leur perméabilité, permettant l'influx de calcium qui déclenche l'exocytose des catécholamines. Les cellules médullaires sont dans la même relation avec les fibres sympathiques préganglionnaires que les cellules postganglionnaires. Par rapport à sa taille, la surrénale a une alimentation autonome plus importante que tout autre organe. La section de la moelle épinière au-dessus de T3 est généralement associée à une sécrétion déficiente d'adrénaline. Le rôle de

l'apport sympathique sur la libération des catécholamines est également démontré par la diminution des taux plasmatiques de catécholamines chez les personnes normales après traitement par la clonidine (un agoniste central (X₂)) ou le pentolinium (un agent bloquant les ganglions). Le cortex surrénalien ne reçoit qu'une alimentation nerveuse vasomotrice. Les axones sympathiques innervent le plexus artériel subcapsulaire. En outre, les cellules de la zone glomérulaire et le plexus sous-capsulaire sont innervés par des axones contenant du polypeptide intestinal vasoactif et du neuropeptide Y. Ces axones naissent et rayonnent vers l'extérieur à partir des cellules adrénomédullaires ; leur fonction est inconnue, mais ils pourraient être impliqués dans le contrôle paracrine de la stéroïdogénèse.

2- Rappels histologiques :

Sur la coupe, chaque glande est constituée d'une couche corticale externe épaisse et d'une partie médullaire interne mince. La zone corticale externe est riche en lipides, elle est donc jaune et a une consistance plus ferme que la médullaire brun rougeâtre et bien vascularisée. La surrénale est enveloppée d'une fine capsule à partir de laquelle des septa portant des vaisseaux sanguins pénètrent dans le cortex de façon radiale et convergent vers la médulla. Il existe une concentration de tissu conjonctif à la limite entre le cortex et la médulla, appelée capsule médullaire. La médulla ne s'étend pas sur toute la longueur de la glande mais est concentrée dans la partie centrale et est absente des bords atténués. Le cortex représente 80 à 90 % du volume d'une glande normale, tandis que la médulla en constitue 10 à 20 %. La description classique du cortex surrénalien comprenant trois couches concentriques - zona glomerulosa, zona fasciculata et zona reticularis - remonte aux études les plus anciennes. La couche la plus externe, ou zone glomérulaire, est ainsi nommée en raison de la disposition des cellules épithéliales colonnaires en clusters ou en courts cordons anastomosés. Elle constitue environ 15 % du cortex. Les cellules sont plus petites que dans le cortex plus profond et ont relativement peu de cytoplasme par rapport au noyau. Elles ont un

noyau hétérochromatique fortement coloré avec un ou deux nucléoles. Le cytoplasme est moins acidophile qu'ailleurs et présente un nombre intermédiaire d'inclusions lipidiques. Le système de Golgi semble polarisé vers le vaisseau sanguin le plus proche. Dans les micrographies électroniques, les cellules de la zone glomérulaire sont reliées par des desmosomes occasionnels et quelques petites jonctions à trous. Les cellules de la zone glomérulaire produisent l'aldostérone, un minéralocorticoïde. La zone fasciculée constitue environ 75 % du cortex et est constituée de cellules polyédriques vacuolées de couleur pâle, disposées en réseau parallèle à angle droit par rapport à la capsule (disposition imposée par la disposition radiale des vaisseaux sinusoïdaux). Les cellules ont une grande quantité de cytoplasme par rapport au noyau. Le cytoplasme contient de grandes vacuoles qui sont biréfringentes, soudanophiles et osmiophiles ;

Ces gouttelettes lipidiques représentent probablement des sites de stockage cytoplasmique des stéroïdes et de leurs précurseurs. En microscopie électronique, les cellules de la zone fasciculée présentent des caractéristiques typiques des cellules sécrétrices de stéroïdes : de grandes vacuoles, des mitochondries arrondies avec des cristaux tubulaires particuliers, et un réticulum endoplasmique lisse très étendu, qui occupe 40 à 45 % du volume cellulaire. Le système de Golgi est bien développé et présente de nombreuses zones de continuité avec le réticulum endoplasmique. La zone interne de la corticosurrénale, la zone réticulée, comporte des cellules disposées en grands amas. Cette zone est nettement délimitée du fascicule et de la médulla. Elle est très variable en épaisseur et en degré de vacuolisation et de contenu lipidique des cellules et peut constituer une réserve à partir de laquelle de nouvelles cellules sont ajoutées au fascicule. Dans les micrographies électroniques, les cellules semblent moins actives que celles du fascicule ; le réticulum endoplasmique est beaucoup moins étendu, le complexe de Golgi est petit et les gouttelettes lipidiques sont relativement peu nombreuses. Les *zonae fasciculata* et *reticularis* sécrètent le cortisol, un

glucocorticoïde, et la DHEA, un androgène surrénalien faible. La signification de la zonation des surrénales n'est pas claire, mais elle se produit lentement après la naissance, parallèlement à la régression du cortex fœtal, et ne s'achève que vers la fin de la première année. Les différences fonctionnelles ne fournissent pas une explication adéquate pour les différentes dispositions et morphologies des cellules. Il a été proposé que le maintien d'une taille et d'une fonction surrénales normales puisse impliquer une division cellulaire dans la zone glomérulaire, une migration cellulaire centripète subséquente et une différenciation dans la zone fasciculée, et une sénescence et une mort éventuelles dans la zone réticulaire. Bien que les zones fasciculées et réticulaires des surrénales aient clairement la capacité de se régénérer à partir des vestiges sous-capsulaires, même dans des emplacements ectopiques, il est moins évident que cette capacité soit utilisée dans le maintien de l'anatomie normale des surrénales. Il est probable qu'une fois formées, les cellules des trois zones ne se déplacent pas sensiblement et sont remplacées par une activité mitotique locale". D'un point de vue fonctionnel, la stimulation chronique par la corticotrophine et l'exposition consécutive à une concentration accrue de glucocorticoïdes modifient le phénotype, la structure et la réactivité des cellules de la glomérulée par rapport à ceux des cellules de la fasciculée. Après une stimulation continue, la corticotropine convertit les cellules fasciculata les plus internes en cellules réticulaires, un processus qui s'étend vers l'extérieur jusqu'à ce que les cellules réticulaires remplacent complètement la zone fasciculata. La médulla est presque entièrement constituée de grappes arrondies ou de courts cordons de cellules chromaffines qui sont en relation intime avec les capillaires et les veinules. Ces cellules sont de grands polyèdres de forme irrégulière, avec un cytoplasme acidophile et des noyaux vésiculaires pâles ; elles sont entourées de nerfs, de tissu conjonctif et de vaisseaux sanguins. Les cellules de la médullosurrénale donnent des réactions colorées caractéristiques déterminées par leur teneur en catécholamines. Avec les sels de bichromate, elles donnent la réaction chromaffine brune (coloration brune des granules résultant de l'oxydation et de la polymérisation

des catécholamines dans les granules) ; avec le chlorure ferrique, une réaction Vulpian verte ; et avec les sels d'argent, une réaction argentaffine. Les réactions de coloration histochimique permettent de distinguer deux types de cellules chromaffines : (1) celles qui stockent la norépinéphrine, qui ont une faible affinité pour le colorant azocarmine, sont autofluorescentes, donnent des réactions à l'argentaffine et à l'iodure de potassium, et sont libres pour la phosphatase acide ; et (2) celles qui stockent l'épinéphrine, qui ont une forte affinité pour l'azocarmine, ne sont pas fluorescentes ou réactives à l'argent et à l'iodate, et présentent une réaction positive à la phosphatase acide. La microscopie électronique révèle que les cellules chromaffines contiennent un très grand nombre (jusqu'à 30 000 granules par cellule) de granules denses aux électrons liés à la membrane, semblables à ceux des terminaisons nerveuses synaptiques. Ces granules sont importants dans le stockage et la sécrétion des catécholamines ; ils contiennent des catécholamines, de l'adénosine triphosphate, des chromogranines, des enképhalines et l'enzyme dopa hydroxylase (une protéine majeure de la membrane du granule). Les cellules chromaffines individuelles contiennent de grandes quantités de norépinéphrine ou d'épinéphrine ; chez l'homme, la médullosurrénale normale comporte des cellules dans lesquelles l'épinéphrine est prédominante (85%) en raison de la forte activité de la PNMT (Phényléthanolamine N-méthyltransférase) induite localement par le niveau élevé de glucocorticoïdes.(76)

3-Rappels embryologiques :

La glande surrénale est observée pour la première fois chez le fœtus à la 6e semaine de gestation. Le cortex surrénalien se développe à partir du mésoderme de la paroi abdominale postérieure et la médulla se développe à partir du neuroectoderme.

La glande surrénale fœtale est plus grande que le rein mais la régression du cortex fœtal à la naissance fait qu'elle a un tiers de la taille du rein.

Le cortex fœtal disparaît à l'âge d'un an. À l'âge de 4 à 5 ans, le cortex surrénalien permanent de type adulte est complètement développé. La zone réticulaire est détectée vers l'âge de 4 ans et se développe jusqu'à l'âge de 5 ans et continue à se développer jusqu'à l'âge de 20 à 25 ans.

En raison de l'étroite relation embryologique entre les surrénales et les reins, des anomalies telles que l'agénésie et la fusion des surrénales peuvent être associées à des aberrations similaires dans les reins.(77)

4- Rappels physiologiques :

Synthèse des hormones corticosurrénales.

Les lipoprotéines plasmatiques (esters de cholestérol) sont la principale source de cholestérol. La première étape de la synthèse des stéroïdes a lieu dans la membrane interne de la mitochondrie. Le transfert du cholestérol libre à travers

la membrane mitochondriale externe à la membrane mitochondriale interne est facilité par la Protéine régulatrice aiguë stéroïdogène (STAR). Cette opération est suivie par le clivage de la chaîne latérale du cholestérol par la 20e22 desmolase (cholestérol 20-22-lyase), le principal point d'action de l'ACTH. Cette étape est suivie par une série de réactions enzymatiques donnant naissance aux stéroïdes surrénaliens (Figure 7).

La zone glomérulaire est déficiente en 17 α -hydroxylase et, par conséquent, Elle ne peut donc pas produire de glucocorticoïdes et d'androgènes. le déficit dans l'une ou l'autre des enzymes responsable d'une réduction de la production de cortisol entraîne une augmentation des niveaux d'ACTH, qui est trophique pour les corticosurrénales, ce qui entraîne une hyperplasie des surrénales.

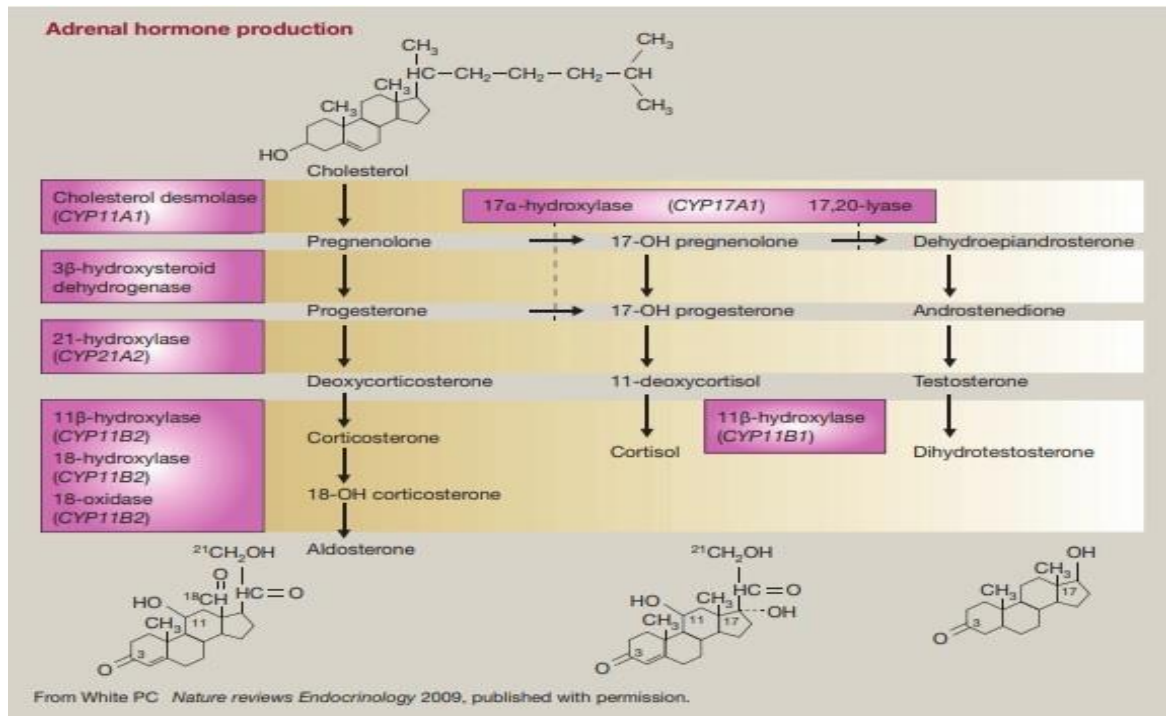


Figure 44 : production de l'hormone surrénalienne

Régulation des hormones corticosurrénales :

L'ACTH est un facteur trophique critique pour le cortex surrénalien, sans lequel l'organe subit une atrophie progressive. L'activation de la cholestérol desmolase est l'étape initiale de la production de tous les corticostéroïdes ; elle est dépendante de l'ACTH. Cependant, le degré de dépendance vis-à-vis de l'ACTH varie entre les différents stéroïdes produits dans la glande.

Minéralocorticoïdes :

L'aldostérone est synthétisée par les cellules de la zone glomérulaire du cortex surrénalien. L'ACTH a un effet limité sur la production de minéralocorticoïdes. Les principaux facteurs de régulation sont le système rénine-angiotensine-aldostérone et le taux de potassium sérique.

Une réduction du flux sanguin vers l'appareil juxtaglomérulaire due à des causes telles que l'hypovolémie, l'hypotension ou la sténose de l'artère rénale et l'augmentation de la pulsion sympathique augmente la sécrétion de rénine.

La rénine active l'angiotensinogène en le convertissant en angiotensine-I, un processus qui se produit dans le poumon. L'ECA convertit l'angiotensine I en angiotensine II, qui stimule la libération d'aldostérone par la glande surrénale. L'augmentation du potassium plasmatique et la diminution du sodium plasmatique stimule la libération d'aldostérone.

Glucocorticoïdes :

Le terme "Glucocorticoïdes" fait référence au fait que ces hormones sont synthétisées par la corticosurrénale et qu'elles ont la capacité de moduler la glycémie.

La synthèse du cortisol dépend principalement de l'ACTH dérivée de l'hypophyse antérieure qui, à son tour, est stimulée par la CRH libérée par l'hypothalamus (figure 8).

Le circuit hypothalamo-hypophysaire est largement régulé par rétroaction négative des glucocorticoïdes sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

Les glucocorticoïdes exogènes ont la même action inhibitrice et leur utilisation à long terme entraîne une atrophie réversible du cortex cortex surrénalien en raison d'un manque d'ACTH.

Le cortisol est libéré de manière pulsatile tout au long de la journée avec les pics les plus importants observés juste avant le réveil. La sécrétion de cortisol est exagérée en cas de stress aigu, comme celui provoqué par des brûlures, une chirurgie ou des infections, L'hypoglycémie et l'anorexie mentale augmentent également le taux de cortisol.

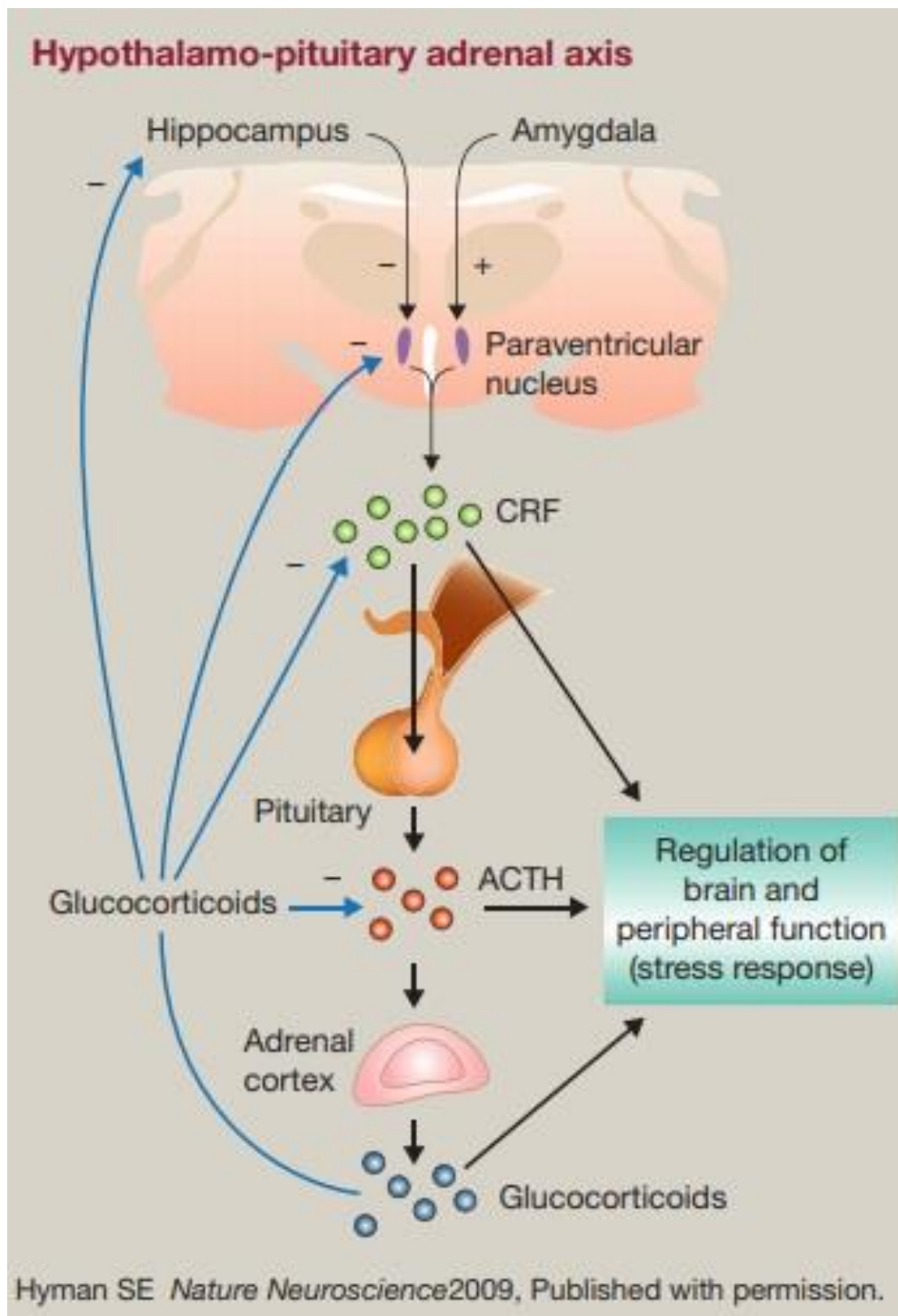


Figure 45 : l'axe hypothalamo-hypophysaire(77)

Androgènes surrénaliens :

La régulation de la sécrétion des androgènes surrénaliens est mal comprise. L'ACTH est nécessaire dans une certaine mesure. Les principaux androgènes surrénaliens sont la DHEA, la DHEAS et l'androstènedione .

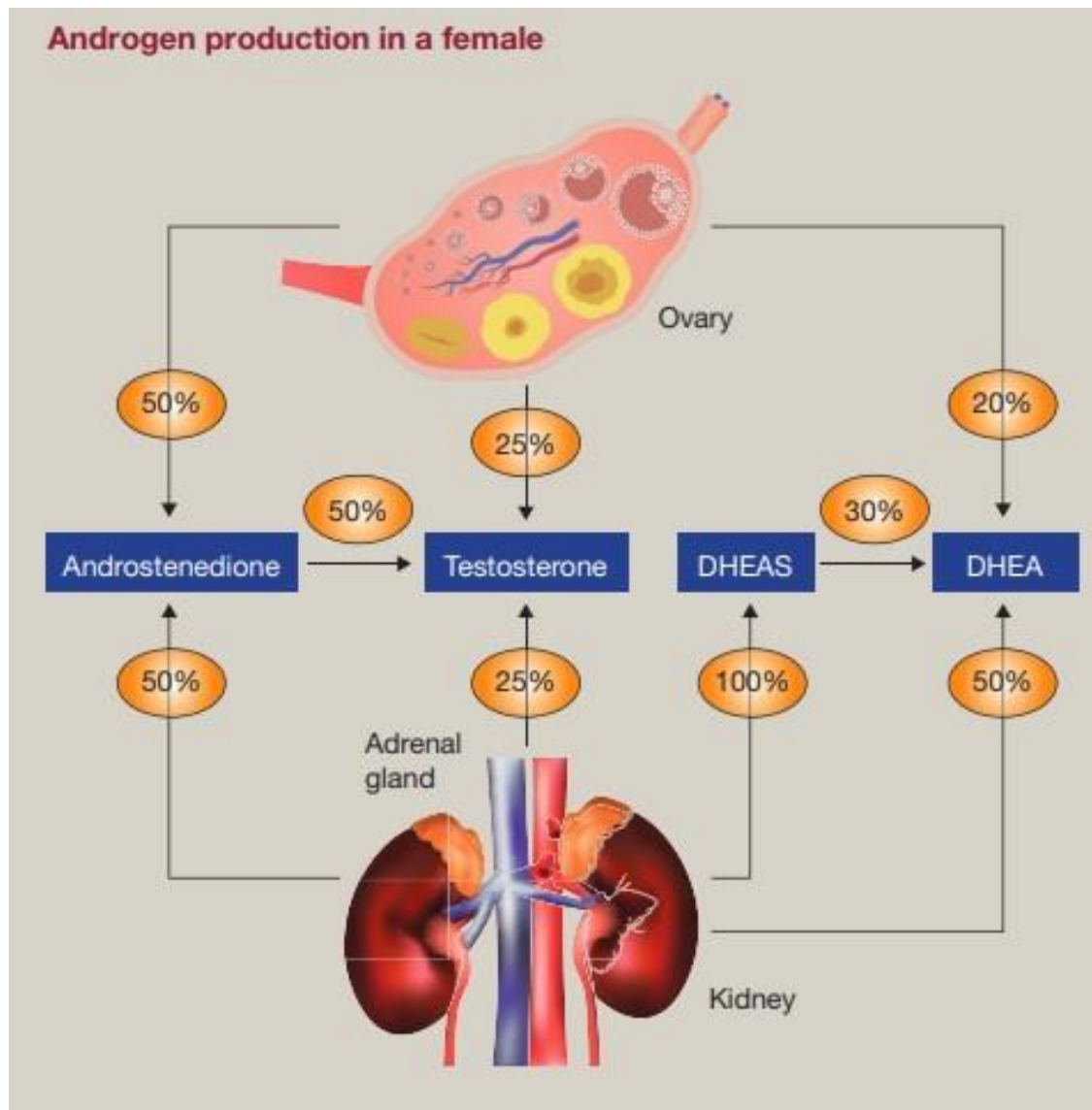


Figure 46 : la production d'androgènes chez la femme(77)

Actions des hormones corticosurrénales :

▪ Glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes sont indispensables à la vie. Ils agissent comme une hormone de stress et entraîne de multiples actions dans différents tissus, conduisant finalement à une augmentation de la glycémie et à une augmentation des substrats pour la synthèse du glucose. Pour ce faire, les glucocorticoïdes stimulent la néoglucogenèse hépatique, augmentent la glycogénolyse et la libération du glucose hépatique, favorisent la dégradation musculaire (libérant des acides aminés pour la gluconéogenèse hépatique), réduisent l'absorption du glucose par divers tissus (à l'exception du cerveau), favorise la dégradation des lipides et augmentent les taux de lipides plasmatiques. À l'état d'alimentation, en combinaison avec l'insuline, il provoque une accumulation de graisse viscérale.

Les glucocorticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs et suppriment la formation osseuse, en particulier dans les os vertébraux. Les glucocorticoïdes augmentent la pression artérielle par différents mécanismes : activation du système rénine-angiotensine (R-A), réduction de l'activité des systèmes dépresseurs (système kallikréine-kinine, prostaglandines, etc.) et augmentation des réponses à l'angiotensine II (Ang II) et à la norépinéphrine.

Les effets des glucocorticoïdes sur divers organes sont énumérés dans le tableau .

Table 19: : Les effets des glucocorticoïdes sur divers organes(77)

Site	Action
Os	Augmentation de l'apoptose Réduction de la formation osseuse
muscle	Protéolyse Atrophie
Peau	Réduction de la production de collagène et amincissement de la peau
Système immunitaire	Inhibition de la formation de cytokines Altération de l'immunité cellulaire
Tissu adipeux	Hypertrophie dépendante du site Augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase

▪ **L'aldostérone :**

L'aldostérone est un important régulateur physiologique de l'équilibre du sel et de l'eau. Elle agit sur les récepteurs nucléaires minéralocorticoïdes, ce qui entraîne une augmentation de la transcription de la pompe NA/K ATPase. L'aldostérone augmente également le nombre des canaux sodiques épithéliaux (ENaC) dans les tubules collecteurs .

Le principal site d'action de l'aldostérone est le canal collecteur des tubules rénaux et les tubules distaux. Elle provoque une absorption active de sodium et l'excrétion du potassium via la pompe NA/K ATPase.

L'eau est absorbée passivement le long du gradient de sodium.

▪ **Androgènes surréniaux :**

Les androgènes surréniaux sont moins importants chez les hommes car la testostérone est principalement produite par les testicules. Chez femmes, les androgènes surrénaliens sont importants pour le développement des poils pubiens et axillaires ainsi que de la libido.

La médullosurrénale

La production d'hormones par la médullosurrénale est composée de 80% d'adrénaline et de 20 % de noradrénaline. Le tissu non surrénalien ne contribue que de façon minime à l'adrénaline circulante. Contrairement à la médullosurrénale normale, le tissu chromaffine extra-surrénalien ne sécrète que de la noradrénaline. La transformation de la noradrénaline en adrénaline est médiée par l'enzyme phényl éthanolamine N-méthyl transférase (PNMT), qui est spécifique à la médullosurrénale.

La monoamine oxydase (MAO) entraîne la conversion de l'adrénaline et de la noradrénaline en substances métaboliquement inactives dans les neurones. Cependant, dans les glandes surrénales, une enzyme appelée catécholO-méthyl transférase (COMT) transforme les catécholamines en métadrénaline (métanéphrine) et en normétadrénaline (normétanéphrine).

- **Métabolisme des catécholamines :**

L'épinéphrine et la noradrénaline sont transformées en produits biologiquement inactifs par oxydation et méthylation sous l'action de la monoamine oxydase (MAO) et de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

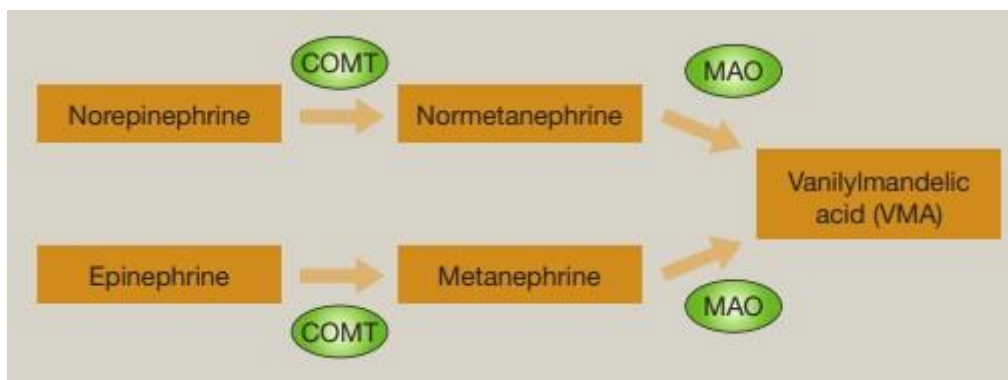


Figure 47 : le métabolisme des catécholamines(77)

- **Action des catécholamines :**

L'épinéphrine et la norépinéphrine agissent sur les récepteurs α et β . Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G.

La norépinéphrine a une plus grande affinité pour les récepteurs α -adrénergiques tandis que l'épinéphrine a une plus grande affinité pour les récepteurs β -adrénergiques. Ainsi, une action α prédominante provoque une vasoconstriction et une pression artérielle élevée. L'action β prédominante provoque une vasodilatation et une faible pression artérielle, comme on le voit dans certaines tumeurs qui sécrètent principalement de l'adrénaline. Les types et sous-types de récepteurs ainsi que leur rôle physiologique sont énumérés dans le tableau 13. (77)

Table 20:: les récepteurs du système sympathique(77)

$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Vasoconstriction : augmentation de la PA	Inhibition de l'insuline et induction de la libération de glucagon dans le pancréas. Inhibition de l'insuline et induction de la libération de glucagon dans le pancréas. Inhibition présynaptique de la norépinéphrine (NE) dans le SNC	Augmentation du débit cardiaque (effets inotropes et chronotropes positifs). Augmentation de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires (JG) du rein.	Vasodilatation et bronchodilatation

5- Définition de l'insuffisance surrénalienne primaire :

La maladie d'Addison, également connue comme insuffisance surrénale primaire. Thomas Addison l'a décrite pour la première fois en 1855 comme un syndrome de faiblesse, de fatigue et d'hyperpigmentation associé à une insuffisance des glandes surrénales.

Il s'agit d'une maladie rare qui touche 1 personne sur 100 000 dans la population adulte, mais l'incidence de cette affection chez les enfants n'est pas connue. L'étiopathogénie de la maladie d'Addison a radicalement changé, passant d'un processus infectieux à une surrénalite auto-immune, mais la tuberculose reste la cause prédominante de la maladie d'Addison dans la plupart des pays en développement.(78)

L'insuffisance surrénale due à une sécrétion déficiente de glucocorticoïdes touche jusqu'à 85 % des patients atteints de 3A et se manifeste au cours de la première ou plus rarement de la deuxième décennie de vie, mais ne semble pas être congénitale. Elle est la principale cause de mortalité chez les patients atteints du syndrome des 3A, le plus souvent en raison d'une hypoglycémie sévère.(8)

6- Diagnostic positif :

a. Clinique

Signes fonctionnels :

L'insuffisance surrénale chronique est une affection rare, souvent mal comprise en raison de l'absence de signes et de symptômes spécifiques.

Si elle n'est pas traitée et reconnue, elle peut conduire à une crise surrénalienne, qui est une urgence médicale, avec voire des conséquences fatales.

La grande variété des symptômes entraîne souvent un retard dans le diagnostic, en raison d'une attribution erronée à d'autres pathologies.

Environ la moitié des patients ne sont diagnostiqués qu'après une crise surrénalienne aiguë, souvent précipitée par une infection ou un autre type de stress. Pendant la crise, les patients présentent une altération aiguë de l'état général avec une déshydratation sévère, une hypotension ou un choc. La crise peut être déclenchée par un sepsis, qui peut masquer les signes d'insuffisance surrénale et rendre le diagnostic encore plus difficile.(79)

La crise surrénalienne était constatée chez un parmi les cas de notre série d'étude sous forme de douleur abdominale et altération de l'état général déclenchée par interruption du traitement de substitution.

Symptômes non spécifiques :

► Fatigue, vomissements, nausées, douleurs abdominales, faiblesse, maux de tête matinaux et retard de croissance

Symptômes d'hypoglycémie :

► Palpeur, transpiration, désorientation, convulsion et sautes d'humeur

Parmi nos patients, deux ont vécu des épisodes d'hypoglycémie qui ont été corrigées à temps sans laisser de séquelles.

Symptômes de déficit en minéralocorticoïdes :

► Déshydratation, collapsus, hypotension, tachycardie, perte de poids, vertiges et envie de sel

Caractéristiques des concentrations élevées d'ACTH :

► Hyperpigmentation du lit des ongles, des muqueuses, des plis palmaires et des cicatrices et zones de friction .(80)

L'absence de rétro-contrôle négatif du cortisol augmente la CRH hypothalamique, ce qui entraîne une augmentation de l'ACTH hypophysaire et de l'hormone stimulant les mélanocytes (MSH), toutes deux dérivées d'un précurseur, la proopiomélanocortine (POMC). Lorsque la CRH est clivée de la POMC, la MSH est libérée en même temps.(81) L'alpha-MSH se lie alors au récepteur de la mélanocortine-1 sur les mélanocytes de la peau, induisant la conversion du pigment pâle de la peau, la phéomélanine, en pigment brun/noir, l'eumélanine.

Signes physiques :

- L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes caractéristiques de décompensation cardiovasculaire aiguë : hypotension, tachycardie, hypovolémie (choc) souvent accompagnée de troubles de la conscience, appelée crise surrénalienne. La crise surrénalienne se développe souvent à la suite d'un facteur de stress important, comme une maladie fébrile ($>38^{\circ}\text{C}$), une infection grave, une intervention chirurgicale ou un traumatisme.(82,83)

- L'hyperpigmentation déjà citée ci-dessus
- Peau pâle ivoire
- Signes de déshydratation
- fièvre
- retard staturo-pondéral
- absence de surrénarche ou de pubarche (84)

Table 21: score de tanner

Stades	Pilosité pubienne (Garçons et filles)	Développement mammaire (fille)	Organes génitaux externes (garçons)
1	Pas de pilosité pubienne	Aucun tissu mammaire glandulaire n'est palpable	Volume testiculaire < 4 ml ou grand axe < 2,5 cm
2	Poils longs et fins	Bourgeon mammaire palpable sous l'aréole (1er signe pubertaire chez la fille).	4 ml-8 ml (ou 2,5 à 3,3 cm de long), 1er signe pubertaire chez le garçon.
3	Poils terminaux peu abondants	Tissu mammaire palpable à l'extérieur de l'aréole ; pas de développement aréolaire.	9 ml-12 ml (ou 3,4 à 4,0 cm de long)
4	Poils terminaux qui remplissent tout le triangle recouvrant la région pubienne.	L'aréole est surélevée par rapport au contour du sein, ce qui donne l'impression d'une " double pelle ".	15-20 ml (ou 4,1 à 4,5 cm de long)
5	Poils terminaux qui dépassent le pli inguinal sur la cuisse	Le monticule aréolaire se transforme en un seul sein avec hyperpigmentation aréolaire, développement des papilles et protrusion du mamelon.	> 20 ml (ou > 4,5 cm de long)

Les stades de Tanner sont décrits en détail ci-dessus à des fins de référence clinique. Le stade 1 de Tanner correspond à la forme pré-pubertaire pour les trois sites de développement avec une progression jusqu'au stade 5 de Tanner, la forme adulte finale. Pour évaluer le développement pubertaire, il faut se baser davantage sur le stade des seins et des organes génitaux, ainsi que sur d'autres marqueurs physiques de la puberté tels que la vitesse de croissance, que sur le stade des poils pubiens, en raison de la maturation indépendante de l'axe surrénalien.(85)



Figure 48 : Hyperpigmentation au niveau des mamelons et du pli axillaire chez un nourrisson mâle de 10 jours(86)



Figure 49 : Hyperpigmentation chez un garçon de 9 ans atteint de la maladie d'Addison(86)

Dans notre série, les malades se présentaient dans la majorité des cas avec une mélanodermie et un retard staturo-pondéral .

b. Examens complémentaires :

L'insuffisance surrénalienne dans le syndrome d'Allgrove est due à une résistance à l'ACTH et se présente sous la forme d'un déficit glucocorticoïde isolé dans la plupart des cas ; cependant, contrairement au DGF, un déficit minéralocorticoïde a été signalé chez environ 15 % des patients atteints du syndrome triple A.¹⁰

Biologie :

Le déficit en glucocorticoïdes est confirmé par une concentration plasmatique élevée d'ACTH (fréquemment 100 pg/mL [22 pmol/L]) et une faible concentration de cortisol sérique (généralement 10 mcg/dL [275,9 nmol/L]). En cas de doute sur le diagnostic, un test de stimulation avec de l'ACTH synthétique doit être effectué. Une réponse normale est une augmentation de la concentration de cortisol sérique après 60 minutes jusqu'à un pic de 18 mcg/dL (496,6 nmol/L) ou plus. Une réponse subnormale confirme le diagnostic d'insuffisance surrénale. Si un défaut enzymatique dans la stéroïdogénèse est suspecté, un test de stimulation à l'ACTH avec un profil biochimique surrénalien complet (cortisol, aldostérone, androgènes et toutes leurs hormones précurseurs) peut mettre en évidence le défaut enzymatique sous-jacent. Le déficit en minéralocorticoïdes est confirmé par une valeur relativement basse de l'aldostérone face à une hyperréninémie.(87)

Tous les sujets de notre étude ont un déficit de glucocorticoïdes et 3 d'entre eux ont en association un déficit de minéralocorticoïde.

L'ionogramme sanguin fournit souvent un indice pour le diagnostic, car l'hyponatrémie avec ou sans hyperkaliémie est fréquente chez les patients atteints d'IS primaire. L'hyponatrémie sans hyperkaliémie dans l'IS primaire peut s'expliquer par des vomissements prolongés, un symptôme courant à la présentation. L'hyponatrémie

est très fréquente dans l'IA primaire en raison d'un déficit en aldostérone. Cependant, l'hyponatrémie peut également être observée chez les patients atteints d'IS centrale. Cela s'explique par l'hypersécrétion de vasopressine et la rétention d'eau qui en résulte. L'absence de rétroaction négative du cortisol augmente non seulement la CRH hypothalamique mais aussi la synthèse et la sécrétion de vasopressine. L'hypoglycémie peut être observée dans l'IA primaire et secondaire et peut être plus prononcée dans l'IA secondaire associée à un déficit en hormone de croissance. L'hypoglycémie peut être un symptôme de présentation ; par conséquent, l'examen de laboratoire de l'hypoglycémie doit inclure le cortisol sérique, prélevé au moment de l'hypoglycémie. Les patients atteints d'IS présentent une altération de la néoglucogenèse et de la glycogenèse hépatique ; par conséquent, l'hypoglycémie peut être associée à une cétose.

Dans l'IS primaire avec crise de perte de sel, l'activité rénine plasmatique est élevée, tandis que la sécrétion d'aldostérone est faible. L'excrétion urinaire du sodium et du chlorure est augmentée et celle du potassium diminuée.

Le test le plus significatif est la **mesure du taux de cortisol sérique**. Un taux de cortisol matinal < 3 mcg/dL indique une insuffisance surrénalienne, tandis qu'un taux de cortisol >18 mcg/dL exclut l'insuffisance surrénalienne. Un diagnostic d'IA primaire est confirmé si le taux de cortisol sérique est < 18 mcg/dL, en présence d'une ACTH et d'une activité rénine plasmatique nettement élevées. Il est important de noter que le seuil du taux de cortisol peut varier d'un laboratoire à l'autre, en fonction des méthodes de dosage utilisées. Les conditions affectant la globuline liant le cortisol (comme l'hypoprotéinémie dans le syndrome néphrotique) peuvent également affecter les valeurs de celui-ci.

Des auto-anticorps surrénaliens positifs établissent une insuffisance surrénalienne auto-immune ou une maladie d'Addison. Tous les garçons chez qui on a diagnostiqué une insuffisance surrénalienne primaire sans preuve d'auto-immunité doivent subir un dosage des acides gras à très longue chaîne dans le plasma afin d'exclure une adrénoleucodystrophie liée à l'X.

Lorsqu'une HCS est évoquée chez des nouveau-nés présentant des organes génitaux ambigus ou une crise de perte de sel, des études aléatoires du cortisol et des hormones androgènes, en particulier la 17-hydroxyprogestérone, sont obtenues pour confirmer ou exclure le diagnostic. Les patients présentant une IS légère ou un stade précoce de l'IS ou une IS centrale nécessitent souvent des tests dynamiques supplémentaires.

Mesure du taux d'ACTH plasmatique :

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) est une hormone trophique produite par l'antéhypophyse. Elle est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'ACTH régule la production de cortisol et d'androgènes.

Le taux sérique d'ACTH permet de différencier entre ISC ou ISP. Si le taux d'ACTH est bas, l'étiologie est probablement primaire car le cortex surrénalien produit excessivement du cortisol et inhibe ainsi la libération d'ACTH. Si le taux d'ACTH est élevé, l'étiologie est probablement secondaire.(88)

Mesure de l'activité rénine plasmatique.

Test de cortisol salivaire :

Une étude de Chao et al indique que le cortisol salivaire peut être utilisé pour confirmer ou remplacer le test du cortisol sérique dans le diagnostic de l'insuffisance surrénale chez les enfants. Les chercheurs ont mesuré le cortisol salivaire par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem, en utilisant une valeur seuil de 500 ng/dL pour le cortisol salivaire et de 18 µg/dL pour le cortisol sérique. Ils

ont constaté que lors d'un test de stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) à forte dose, le cortisol salivaire et le cortisol sérique présentaient chacun une spécificité et une sensibilité de 100 % dans la détection de l'insuffisance surrénale chez les patients pédiatriques. Il faut reconnaître que cette approche peut avoir des limites dans un contexte pédiatrique, car la conformité à la procédure de prélèvement chez les patients de moins de 8 ans peut être moins satisfaisante.(89)

Recherche d'anticorps anti-surréaliens:

Lorsque l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) est confirmée, la recherche d'anticorps anti-surréaliens, plus précisément d'anticorps anti-21-hydroxylase, peut confirmer une cause auto-immune de l'affection. Si les résultats de la recherche d'anticorps anti-surréaliens sont négatifs, il faut rechercher une autre étiologie, comme la tuberculose (TB), une hémorragie surrénalienne ou une adrénoleucodystrophie.(90)

Chez tous nos cas, le dosage de cortisolémie était effondré, l'ACTH élevée avec dans certains cas des troubles électrolytiques à type d'hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie et hyponatriurèse.

Les tests dynamiques d'évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

Test de stimulation à l'ACTH

L'administration de cosyntropine (1-24 ACTH ; Cortrosyn) pour stimuler directement la libération de cortisol surrénalien est le test diagnostique le plus couramment utilisé pour évaluer la fonction surrénalienne. Des échantillons d'ACTH et de cortisol de base sont obtenus (avec des tests supplémentaires tels que l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone ou les hormones androgènes, selon les indications), puis 250 µg de cosyntropine sont administrés par voie intraveineuse, suivis d'échantillons de cortisol prélevés 30 et 60 minutes plus tard. Un taux de cortisol plasmatique ≥ 18 µg/dL, ainsi qu'un taux d'ACTH de base normal excluent une

insuffisance surrénalienne primaire. Ce test peut ne pas être sensible pour identifier les patients présentant une IA légère ou une insuffisance surrénalienne secondaire d'apparition récente, car la réserve surrénalienne peut encore être adéquate avec une réponse normale du cortisol à l'ACTH exogène. Par conséquent, un test de stimulation de l'ACTH à faible dose utilisant 1 µg de cosyntropine doit être utilisé chez les patients suspectés d'IA secondaire, car la dose de 1 µg est plus sensible pour détecter l'IA, évitant ainsi les résultats faussement positifs. Il existe des difficultés techniques pour réaliser le test de stimulation de l'ACTH à faible dose. Il s'agit notamment de l'erreur de dilution de l'ACTH, du test de l'après-midi ou de la perte d'ACTH due à l'adhérence à la longue tubulure en plastique par laquelle l'ACTH est administrée. Le clinicien doit donc être conscient de ces problèmes lorsqu'il interprète les résultats du test.

Hypoglycémie induite par l'insuline

L'hypoglycémie provoque une réponse hormonale contre-régulatrice et est utilisée pour évaluer l'intégrité de l'axe HPA. Ce test était autrefois considéré comme le Gold Standard pour le diagnostic de l'IA, mais il n'est plus utilisé chez les enfants en raison du risque d'hypoglycémie et d'hypokaliémie grave après un traitement par perfusion de glucose.

Ils existent d'autres moyens comme **le test au métyrapone et le test de stimulation au glucagon** mais ne sont plus utilisés à cause de leurs risques .(81)

L'imagerie :

Le scanner abdominal peut révéler une atrophie corticale des glandes surrénales, similaire à celle observée en cas d'insuffisance surrénale primaire. Cependant, cela n'est généralement pas nécessaire pour poser le diagnostic.(91)

7-Diagnostics différentiels:

Le déficit familial de glucocorticoïdes :

Le DGF, également connu sous le nom de non-réponse héréditaire à l'ACTH, ou de déficit isolé en glucocorticoïdes, est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par un grave déficit en cortisol, des taux plasmatiques élevés d'ACTH et, généralement, un axe rénine-angiotensine-aldostérone bien préservé. Le DGF est causé par une mutation du gène du récepteur de l'ACTH (récepteur de la mélanocortine 2, MC2R) et de la protéine accessoire du récepteur de la mélanocortine 2 (MRAP).

La DGF se présente comme un déficit primaire isolé en glucocorticoïdes, tandis que des caractéristiques cliniques supplémentaires telles que l'alacrymie, l'achalasie et, rarement, un dysfonctionnement neurologique, aident à établir le diagnostic du syndrome du triple A. (92)

Hyperplasie congénitale des surrénales

Les enfants de sexe masculin et féminin atteints d'une NCAH ou d'une CAH virilisante simple peuvent présenter les caractéristiques de pubarche prématurée. La puberté prématurée est définie comme la présence de poils pubiens, de poils axillaires ou d'une odeur apocrine se développant avant 8 ans chez les filles et 9 ans chez les garçons.

Les autres caractéristiques chez l'enfant sont une grande taille, une vitesse de croissance linéaire accélérée et une maturation avancée du squelette. Une clitoromégalie peut se développer chez filles. Les garçons présentent une hypertrophie phallique avec des testicules de taille prépubertaire.

Néanmoins, l'CAH est une cause peu fréquente de puberté prématurée.

Chez les enfants présentant une puberté prématurée, le diagnostic d'HCA peut être suspecté lorsque les concentrations basales de 17-OHP, d'androstènedione et de testostérone sont élevées et/ou que l'âge osseux est avancé. (93)

Hémorragie surrénalienne bilatérale du nouveau-né

La présentation clinique dépend du volume de l'hémorragie. Les saignements minimes peuvent être asymptomatiques. Un modeste peut entraîner une anémie prolongée ou un ictère.

Les saignements plus importants peuvent entraîner la formation de masses abdominales, de scrotum. Ces dernières peuvent être confondues avec un scrotum aiguë et peut entraîner une intervention chirurgicale inutile pour corriger une torsion testiculaire. Les saignements les plus importants se produisent rarement et peuvent présenter un choc hypovolémique grave et une anémie.(94)

Hémorragie surrénalienne d'infection aiguë (syndrome de Waterhouse-Friderichsen)

Surréalite auto-immune

Isolée ou faisant partie du syndrome polyglandulaire auto-immune de type 1 et 2

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une production de cortisol insuffisante et la présence de titres élevés d'auto-anticorps anti-corticosurréaliens (ACA), ainsi que sur l'exclusion d'autres causes d'insuffisance surrénalienne à l'aide d'autres tests si nécessaire.

Infection

Par exemple, tuberculose, infection fongique, virus de l'immunodéficience humaine, cytomégalovirus

Non-réponse des surrénales à l'ACTH due à des mutations génétiques

Effets des médicaments :

mitotane, kétoconazole, aminoglutéthimide, métyrapone, mégestrol, rifampicine(95)

L'anorexie mentale :

L'anorexie mentale est un trouble alimentaire fonctionnel caractérisé par une perte de poids volontaire, induite et maintenue par le patient lui-même, associée à une psychopathologie spécifique qui impose un seuil de poids très bas. Bien qu'elle soit plus fréquente chez les adolescentes, les garçons peuvent également être touchés. L'anorexie mentale et la DA ont de nombreux points communs, comme le refus de s'alimenter, la perte de poids, les vomissements, l'hypotension, l'hyponatrémie, l'hypoglycémie et la peau hyperpigmentée. Néanmoins, une anamnèse précise, un examen physique minutieux et la réalisation de tests biochimiques de dépistage tels que les électrolytes, le dosage du cortisol et de l'ACTH peuvent aider à différencier les deux pathologies. Les patients atteints d'anorexie mentale ont une distorsion de l'image corporelle, la peur de prendre du poids et sont phobiques de la graisse. L'examen physique des sujets atteints d'anorexie mentale permet de détecter une bradycardie même en cas d'hypotension, alors que la tachycardie est fréquente dans l'insuffisance surrénalienne. La pigmentation de la peau et des muqueuses peut être présente dans les deux conditions. L'évaluation biochimique est essentielle pour différencier l'état hypercortisolique observé dans l'anorexie mentale et les niveaux réduits de cortisol dans l'IS. L'hyponatrémie peut être présente dans les deux cas, mais l'hypokaliémie est souvent observée dans l'anorexie mentale, tandis que l'hyperkaliémie est typique de la IS.(79)

D. L'atteinte neurologique :

Il existe une grande variété de symptômes neurologiques associés au syndrome des 3A qui impliquent le système nerveux central, périphérique et autonome.

1. Physiopathologie :

Jusqu'à nos jours, la physiopathologie neurologique n'est pas connue. Lorsqu'ils sont effectués, les tests de vitesse de conduction nerveuse présentent généralement une neuropathie motrice axonale, avec une atteinte sélective du nerf ulnaire étant caractéristique. Peu de résultats publiés sur les études de biopsie nerveuse montrent des résultats normaux ou non spécifiques. Les résultats de la biopsie musculaire ont montré des preuves de dégénérescence neurogène, processus de myopathie non spécifique, ou pathologie mixte. Des auteurs précédents ont suggéré qu'elle est peut-être le résultat d'un défaut des récepteurs de l'ACTH sur les neurones/la glie avec une démyélinisation secondaire, mais d'autres travaux n'ont pas permis de confirmer cette théorie.(96)

2. Diagnostic positif

a. Les manifestations neurologiques cliniques :

Les manifestations neurologiques sont courantes dans le syndrome du triple A, mais elles se voient tardivement par rapport aux autres signes cliniques. Les caractéristiques cliniques neurologiques courantes comprennent les troubles cognitifs, surdité, la fonte et la faiblesse musculaires, une microcéphalie, l'atteinte des nerfs crâniens, en particulier des nerfs crâniens inférieurs (IX, X, XI, XII), entraînant une dysarthrie, dysphagie et une élocution nasale par insuffisance vello-pharyngée, une hyperréflexie, hétérotopies cérébrales périventriculaires, démence légère, et ataxie cérébelleuse, une atrophie optique et, moins fréquemment, une neuropathie sensorielle.(55,97)

certains cas de maladie du motoneurones ont été décrits comme le syndrome bulbo-spinal, l'amyotrophie distale, la sclérose latérale amyotrophique, la une tétraparésie spastique progressive.(98)

Chez environ un tiers des patients, les symptômes de dysfonctionnement autonome peuvent se manifester par une hypotension orthostatique, des réponses cardiovasculaires anormales et des arythmies, une anisocorie, des réflexes pupillaires anormaux, des troubles ou augmentation de la transpiration et de l'impuissance. Bien que des convulsions aient été décrites, celles-ci sont d'origine hypoglycémique.

Les symptômes neurologiques se manifestent généralement au cours de la deuxième décennie de la vie et de l'âge adulte; cependant, dans certains cas, il peut faire partie des symptômes présentés pendant l'enfance.



Figure 50 : Anomalies périphériques dans le syndrome Triple-A : pes cavus (a), rétraction achilléenne (b), amyotrophie distale (c), amyotrophie des membres supérieure avec prédominance sur le côté ulnaire de la main (d) (99)

b. Les examens complémentaires :

• L'imagerie par résonance magnétique :

Dans un seul rapport de cas, un patient atteint du syndrome des 3A présentait une malformation d'Arnold Chiari et une syringomyélie, d'où l'intérêt de dépister les patients diagnostiqués par imagerie à résonance magnétique du cerveau et de la colonne vertébrale selon Bizzari et al, même en l'absence de symptômes neurologiques.

L'IRM dans le syndrome d'Allgrove peut révéler une démyélinisation focale au niveau de la moelle et du pédoncule cérébelleux inférieur. Sachant qu'il n'y a pas de découverte spécifique du parenchyme cérébral à l'IRM mentionnée dans la littérature.(55)

• EMG :

Les patients présenteraient une diminution de l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé, en relation avec les altérations des axones.

Quant aux vitesses de conduction des nerfs moteurs elles peuvent être normales ou diminuer proportionnellement à la perte d'axones.

Les potentiels d'action musculaire composés sur les nerfs des membres supérieurs étaient non homogènes, avec une perte d'amplitude majeure sur les nerfs ulnaires et une diminution modérée sur les nerfs médians. Les enregistrements EMG à l'aiguille ont systématiquement révélé la perte d'unités motrices, avec une dénervation distale active chez la moitié des patients. Les amplitudes et les vitesses sensorielles étaient moins fréquemment altérées.(99)

• Potentiels évoqués auditifs :

De nombreux chercheurs ont mis en évidence des déficits auditifs associés au syndrome d'Allgrove. Le test du potentiel évoqué auditif du tronc cérébral (BAER) est

utile pour déterminer quels patients présentent des déficits auditifs. On trouve à la fois des réponses normales et anormales compatibles avec une perte auditive neurosensorielle bilatérale.

- **Tests du système autonome :**

L'examen du système nerveux autonome, y compris le test de la table basculante et de la variabilité de la fréquence cardiaque, est utile pour démontrer et suivre un dysfonctionnement autonome. De nombreux patients présentent une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et des réponses orthostatiques exagérées sur la table basculante. La pupillométrie formelle, lorsqu'elle est disponible, peut démontrer une anisocorie et un ralentissement de la vitesse de constriction.(91)

3. Les diagnostics différentiels :

Le syndrome des 3A doit faire partie des diagnostics différentiels en cas de dysfonctionnement neurologique précoce et de retard de développement et une évaluation de la fonction surrénalienne doit être réalisée. Les patients présentant une triade incomplète et des manifestations neurologiques précoces subissent souvent un bilan approfondi et sont diagnostiqués à tort comme :

- sclérose latérale amyotrophique juvénile
- adrénoleucodystrophie
- Charcot – Marie – Tooth
- ataxie spinocérébelleuse
- amyotrophie musculaire spinale
- mitochondriopathie
- sclérose en plaques, entre autres.

Certaines preuves ont montré que les symptômes neurologiques du syndrome des 3A peuvent progresser lentement, atteignant une phase stable à l'âge adulte. Les symptômes potentiels peuvent être débilitants ou potentiellement mortels.(8)

E. Les anomalies neuropsychologiques :

Le déficit cognitif le plus fréquent dans 3A consiste en une déficience intellectuelle légère. Les problèmes cognitifs peuvent être secondaires à une hypoglycémie récurrente chez les patients et à des lésions neuronales subséquentes chez les patients insuffisants surrénaliens. Cependant, les rapports montrent que la fonction cognitive peut être présente également chez des patients dont la fonction surrénalienne est normale.

Des déficiences cognitives ont été rapportées chez de nombreux patients pédiatriques atteints du 3A dans la littérature, certains montrant une diminution progressive du QI au fil du temps.

Ces résultats sont généralement constatés cliniquement puis confirmés par neuropsychométrie, ce qui permet de considérer la déficience de l'intelligence comme l'un des signes cliniques les plus cohérents du syndrome des 3a. L'ampleur des déficits va des troubles d'apprentissage et de la régression scolaire à une déficience intellectuelle légère ou modérée. Des déficits importants dans la capacité de planification et d'attention ont également été associés au syndrome des 3A. Diverses manifestations physiologiques et neurologiques invalidantes entraînent souvent des troubles neuropsychologiques. Des données de littérature supplémentaire indiquent que les patients atteints d'insuffisance surrénale (maladie d'Addison) ont un niveau d'anxiété augmenté et un risque plus élevé de troubles affectifs et de l'humeur. Peu d'investigations psychologiques approfondies ont été effectuées sur les patients du syndrome des 4A alors qu'elles devraient être au centre des études futures.

Comme une déficience intellectuelle et d'autres symptômes neurologiques multisystémiques peuvent survenir avec le temps, une évaluation des caractéristiques neuropsychologiques et psychopathologiques doit être réalisée chez les patients atteints de cette maladie, soulignant la nécessité d'une approche multidisciplinaire et de thérapies neuropsychologiques adaptées. (8)

F.Santé bucco-dentaire

La xérostomie a été décrite dans certains rapports de cas comme une plainte chez des patients atteints du syndrome des 3A, ceux-ci a été confirmé par la sialométrie qui a montré une diminution de la sécrétion salivaire. la diminution du flux salivaire affecte également les propriétés antimicrobiennes et autonettoyantes de la salive. Par conséquent, la prévalence de la candidose buccale, des caries dentaires, en particulier des caries cervicales et radiculaires, ainsi que des difficultés et de l'inconfort de mastication et de déglutition augmente. l'hyposalivation a également été identifiée comme une cause de dysphagie après correction de l'achalasie. une langue spastique et fissurée est caractéristique de ce syndrome. Une perte prématurée des dents a été décrite. Dans certains cas, cela a été attribué à une diminution de la production de salive et des caries dentaires subséquentes; cependant, il y a eu des rapports décrivant une perte permanente des dents sans pathologie sous-jacente des gencives, de la salive, des os ou des dents.

Il a été démontré que Le reflux gastro-œsophagien, fréquemment répandu chez les patients atteints du 3A, contribue à l'érosion dentaire. De plus, il a été suggéré qu'il existe un chevauchement significatif dans la symptomatologie des patients atteints des syndromes 3A et Sjogren, plus particulièrement chez les patients qui peuvent avoir reçu un diagnostic d '«achalasia sicca» . La présence d'anti-Ro et d'anti-La les anticorps peuvent rendre difficile la différenciation entre les conditions, et dans ces cas, une biopsie des glandes salivaires peut s'avérer utile. Nous recommandons l'évaluation périodique de la fonction surrénalienne pour les patients dont le diagnostic est incertain. L'examen de la fonction salivaire est recommandé chez les patients atteints du syndrome 3A, afin de soulager les symptômes, diminuer les infections buccales et prévenir la carie dentaire. (8)

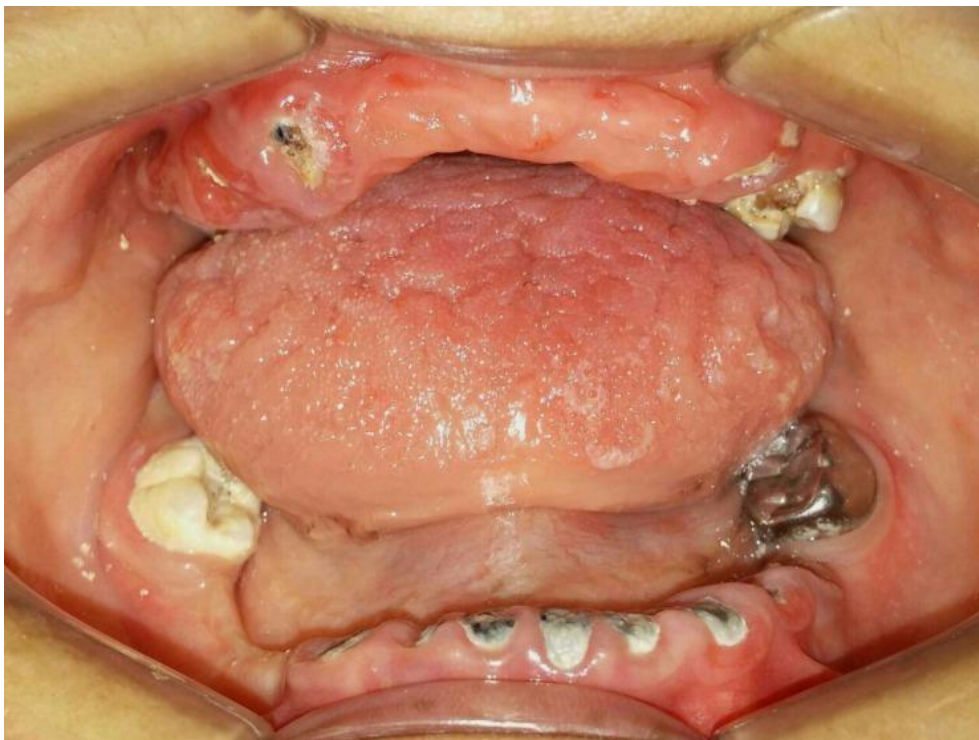


Figure 51 : nombreuses racines de dents avec des caries sévères
et langue fissurée (100)

Deux de nos malades ont présenté une perte prématurée des dents primitives dans la même période diagnostic de l'achalasie.

Table 22: Récapitulatif des différentes manifestations cliniques du syndrome d'Allgrove

<i>Neurologique</i>	Diminution du tonus musculaire Faiblesse musculaire Hyperréflexie Réponses extensives plantaires Ataxie/ maladresse Pes cavus Troubles de la démarche Dysarthrie/parole nasale Parkinsonisme/symptômes extrapyramidaux Dysautonomie Hypotension posturale Anisocorie/réactions pupillaires anormales Augmentation/diminution de la transpiration Arythmie cardiaque/réactions cardiaques anormales Dysfonctionnement sexuel Troubles sensoriels Surdité neurosensorielle Microcéphalie Retard mental Démence
<i>Endocrine</i>	Déficit en glucocorticoïdes Déficit en minéralocorticoïdes Ostéoporose / Petite taille
<i>Gastro-intestinal</i>	Achalasie Dysphagie/Régurgitation Perte de poids/défaut de croissance
<i>Respiratoires</i>	Infections respiratoires récurrentes/ chroniques
<i>Dermatologie</i>	Hyperpigmentation Hyperkératose palmoplantaire Cutis anserine / Dermatoglyphes incomplets
<i>Dysmorphie</i>	Visage étroit Long plithrum Bouche tournée vers le bas
<i>Oral et dentaire</i>	Xérostomie Langue fissurée Caries dentaires Édentulisme Infections fongiques
<i>Ophtalmologie</i>	Alacrymie/hypolacrymie Atrophie optique Anisocorie/réactions pupillaires anormales

la présence de 2 des 3 entités cliniques cardinales (alacrymie , achalasie et addisonisme) suggère fortement le diagnostic de syndrome des 3A. Lorsqu'un seul symptôme est généralement observé, la reconnaissance du syndrome clinique est un défi au début de la maladie.(8)

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas de traitement curatif du syndrome du triple A. Le traitement est symptomatique se concentrant sur la gestion des affections individuelles.

A. Alacrymie

1. Traitements :

❖ But :

Maintien de l'intégrité de la surface oculaire

❖ Moyens

○ Médical

• Lubrifiants

L'objectif de la substitution lacrymale est de reconstituer le volume des larmes, stabiliser le film lacrymal, préserver la surface réfringente lisse de celui-ci, de protéger les cellules épithéliales de la surface oculaire et de réduire le frottement des paupières sur la cornée lors du clignement.(101)

Les stratégies de traitement de première ligne sont basées sur la lubrification, les procédures anti-drainage et les agents anti-inflammatoires, par exemple, la ciclosporine topique. Bien que plusieurs études aient montré que les stratégies de lubrification sont efficaces, elles comportent des inconvénients, comme la dépendance des symptômes à la fréquence d'instillation, les dommages à la surface oculaire secondaires aux conservateurs, et l'incapacité à reproduire la structure et la fonction du film lacrymal.(102)

Table 23: : les spécialités remboursables utilisées dans l'alacrymie(103)

Viscosité	Principe actif	Spécialité
Très haute viscosité	Acide hyaluronique	Vismed®
Haute viscosité	Carbomère	Siccafluid® / Liposic® / Lacrigel®
	Hypromellose	Artelac®
	Carmellose sodique	Celluvisc®
	Povidone	Fluidabak® / Dulcilarmes® / Nutrivisc® /Refresh®
	Chondoïtine sulfate	Lacrypos®
Faible viscosité	Chlorure de sodium	Larmabak® / Larmes Artificielles®

Le principe général est que plus la sécheresse de l'œil est sévère plus elle nécessite des lubrifiants plus visqueux et des instillations plus fréquentes.(101)

- **Ciclosporine A 0.05%**

La ciclosporine A est un antimétabolite qui inhibe l'activation des lymphocytes par l'IL-2, ce qui en fait un médicament immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires. La cyclosporine topique a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère, sur la base d'une amélioration de la production de larmes mesurée par le test de Schirmer, de la réduction des marqueurs d'inflammation et de l'osmolarité des larmes. La ciclosporine A a également des effets anti-apoptotiques et contribue à la récupération de la densité réduite des cellules gobelets dans la conjonctive des sujets atteints de la maladie de l'œil sec.(104)

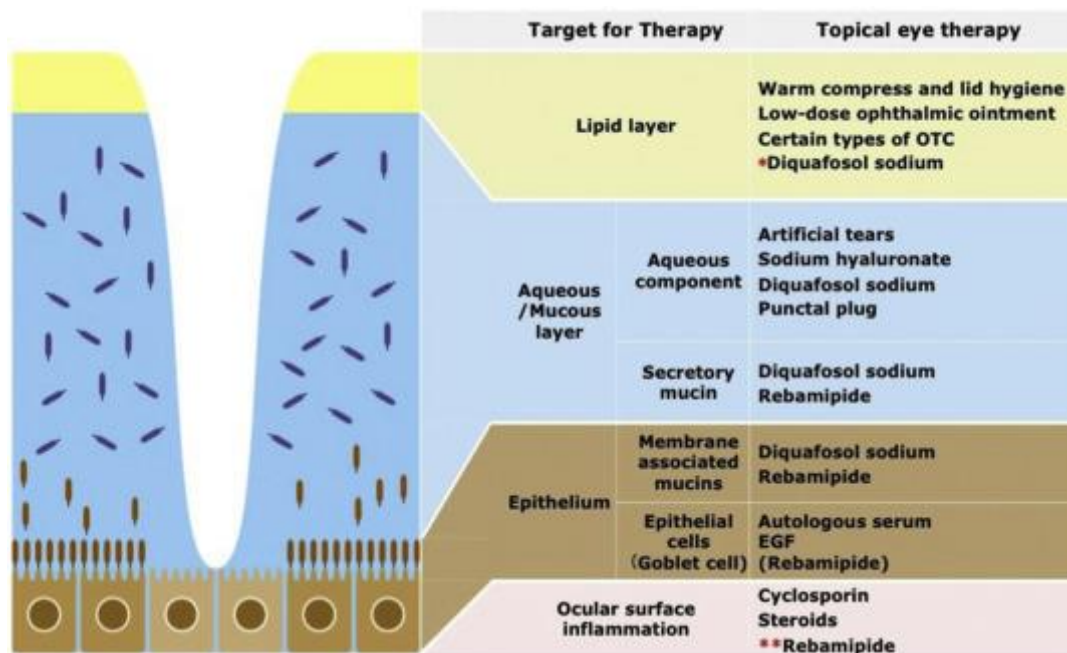


Figure 52 : Concept de diagnostic et de thérapie basé sur le film lacrymal (105)

- **Lentilles sclérales**

Les lentilles sclérales représentent un progrès thérapeutique important dans certaines pathologies oculaires rares.

Ce sont de grandes lentilles formant un pont au-dessus de la cornée reposant sur la conjonctive sclérale. Elles se caractérisent par une zone optique large, un centrage indépendant des déformations cornéennes, et un réservoir liquidien permanent devant la cornée et doivent être adaptées à chaque individu .

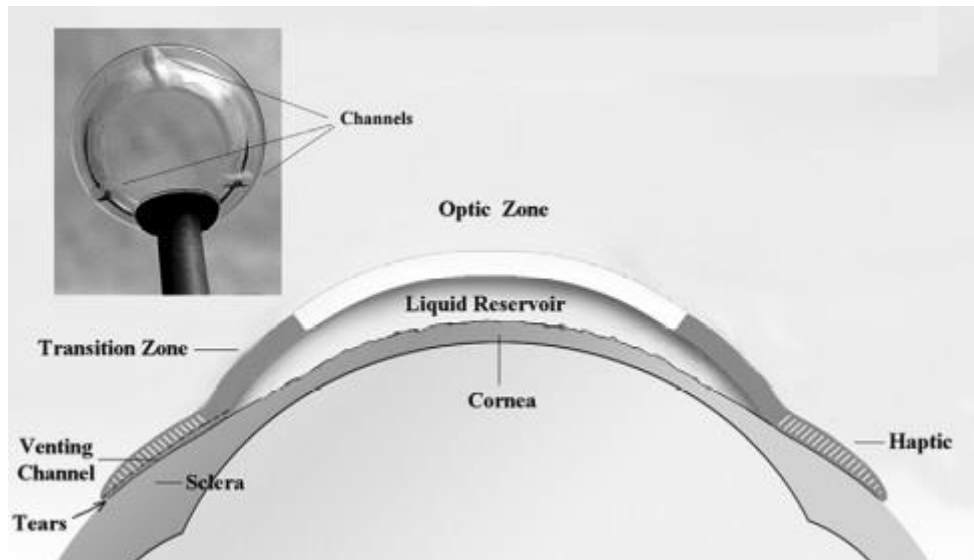


Figure 53 : Photographie et représentation schématique de la lentille sclérale(106)

- **Lunettes à chambre humide**

En cas de déficit lacrymal évaporatif associé.



Figure 54 : exemple des lunettes à chambre humide adaptable (105)

➤ **Chirurgical :**

Les dispositifs d'occlusion lacrymale

L'occlusion lacrymale, mis au point par Freeman dans les années 1970, consiste à bloquer le drainage lacrymal afin de préserver les larmes sur la surface oculaire. L'occlusion, qui était précédée chirurgicalement, par suture puis par cautérisation des voies lacrymales est actuellement faite grâce aux bouchons méatiques de silicone, dont l'efficacité sur les signes et les symptômes de sécheresse oculaire a rapidement été démontrée .

Les premières études effectuées ont prouvé le rôle des bouchons à réduire l'osmolarité du film lacrymal. Une synthèse récente de la littérature a abouti que l'utilisation de bouchons méatiques permet d'atténuer les symptômes, améliorer l'état de la surface oculaire et minimiser l'utilisation de substituts lacrymaux

Les bouchons ponctuels en silicone offrent une alternative sûre, fiable et rentable et leur utilisation doit être envisagée chez les enfants atteints d'une maladie de la surface oculaire ou sécheresse par insuffisance lacrymale d'intensité modérée à sévères non apaisés par les substituts lacrymaux . L'âge et la personnalité de l'enfant doivent être pris en compte lors du choix de la méthode d'anesthésie pour la procédure.

Les complications des bouchons méatiques sont dominées par la perte et l'extrusion partielle , l'épiphora et les canaliculites etc. (102)(107)

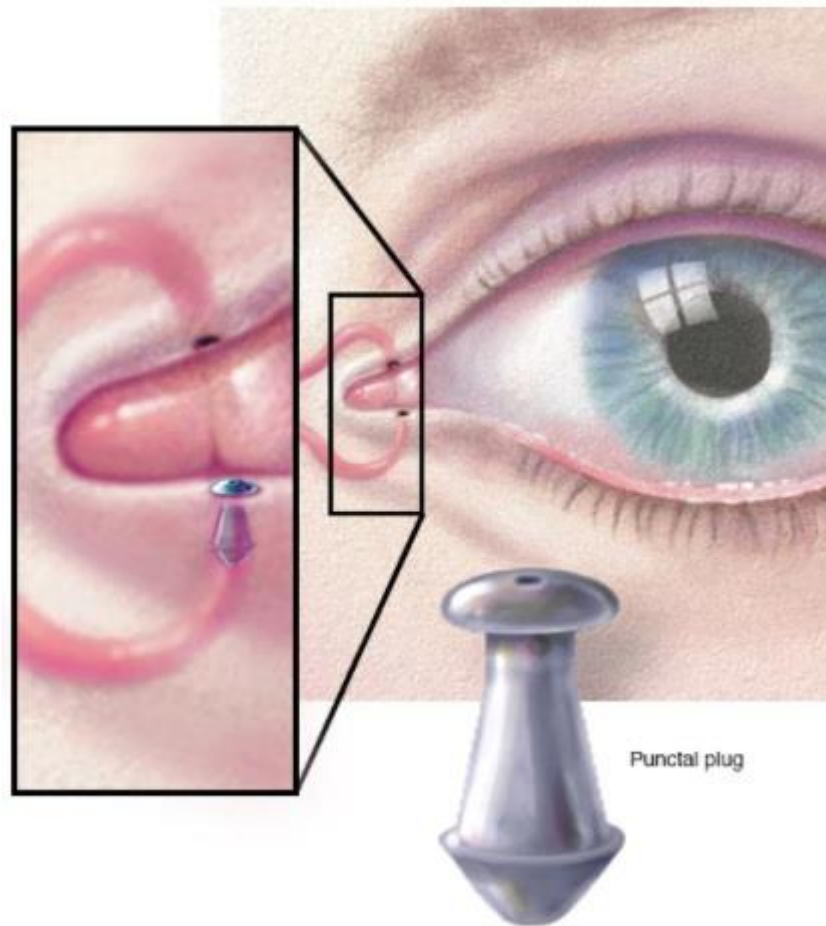


Figure 55 : les bouchons méatiques (105)

➤ **Les progrès thérapeutiques :**

Pour rétablir la fonction de la glande lacrymale, les acini lacrymaux doivent être restaurés dans leur niche. Dans cette visée ,les thérapies de transplantation d'organes ont notamment permis de restaurer la fonction de la glande lacrymale, directement ou indirectement, dans des modèles animaux. Les études se sont concentrée sur la compréhension actuelle de la glande lacrymale en tant que cible thérapeutique des maladies de l'œil sec, ainsi que les avancées récentes dans le domaine de la thérapie cellulaire de la glande lacrymale .(108)

❖ Indications

Les substituts topiques sont le pilier du traitement, conformément à la physiopathologie de l'œil sec dans cette maladie, les lubrifiants les plus visqueux sont utilisés pour les cas les plus sévère, mais également l'utilisation de la cyclosporine A 0,05% topique a montré une amélioration du piqueté cornéen avec une amélioration progressive dans le temps, son indication majeure correspond à la kératoconjonctivite sévère résistante .(104)

L'occlusion punctiforme peut améliorer les symptômes de l'alacrymie chez les patients ne répondant pas aux lubrifiants oculaires topiques.(109)

Dans le cas d'échec des traitements conventionnels (agents lubrifiants, anti-inflammatoires) de pathologie érosive de la surface oculaire, les lentilles sclérales peuvent être utilisées.(110)

Tous nos patients sont sous collyre de larmes artificielles à la demande.

2. Complications

Les complications liées à la maladie sont les suivantes :

- **Kératoconjonctivite sèche (sicca)**

Les symptômes comprennent des sensations de corps étrangers, des brûlures, une photophobie et une baisse de l'acuité visuelle.

Les larmes artificielles, jusqu'à quatre fois par jour, et les pommades lubrifiantes sont utiles. Les corticostéroïdes (par exemple, le lotéprednol 0,5 % en gouttes oculaires quatre fois par jour) sont également efficaces comme traitement initial. Les gouttes oculaires de cyclosporine (0,05 %, une goutte dans chaque œil toutes les 12 heures) sont utiles lorsque les autres mesures échouent.(111)

- **Décompensation cornéenne**

- **Érosion cornéenne récurrente**

- **kératite bactérienne**

Les complications liées au traitement qui peuvent survenir avec les bouchons ponctuels sont les suivantes :

- **Irritation locale**
- **Epiphora**
- **Extrusion du bouchon**
- **Canaliculite**
- **Dacryocystite récurrente**

3. Suivi

Un suivi par un ophtalmologue avec une évaluation de l'acuité visuelle, une étude de la surface oculaire, une tonométrie et un examen du fond d'œil est recommandé au moins une fois par an. ainsi que de l'éducation concernant le mode de vie en évitant le frottement des yeux . Bien que le syndrome 3A soit une affection rare, il doit être pris en considération chez tous les enfants atteints d'alacrymie. En outre, il faut souligner l'importance de se renseigner systématiquement sur la production de larmes afin de diagnostiquer et de prendre en charge correctement ces patients complexes.(8)

Le suivi ophtalmologique de nos patients est fait annuellement avec bonne observance du traitement et évolution favorable.

B. Achalasie

1. Traitements

❖ But :

Les objectifs du traitement de l'achalasie visent à réduire la pression du sphincter œsophagien inférieur et à améliorer la vidange de l'œsophage.

❖ Moyens

➤ Règles hygiéno-diététiques

Les modifications du régime alimentaire font généralement partie du processus naturel d'adaptation qui se produit chez chaque patient au fur et à mesure que la dysphagie augmente.

Il s'agit notamment d'un régime essentiellement liquide et de petits repas fréquents avec de petites bouchées. Cependant, les modifications diététiques ne suffisent pas à elles seules pour traiter l'achalasie, mais sont recommandées en plus de traitements plus définitifs.(69)(97)

➤ Médical

Le traitement de l'achalasie est principalement chirurgical. Dans les cas où les symptômes sont particulièrement invalidants, la chirurgie peut être précédée d'un traitement pharmacologique, consistant en des inhibiteurs calciques ou des parasymphomimétiques ; l'utilisation de ces médicaments, entraînant une relaxation transitoire des muscles du SIO, a pour effet une réduction temporaire des troubles mais elle est réservée exclusivement aux patients adultes.(112)

- **Nitrates**

- **Inhibiteurs calciques**

- **Chirurgical**

- **Myotomie de heller laparoscopique**

Cette technique consiste à réaliser une incision longitudinale extra-muqueuse de la couche musculaire du cardia de l'œsophage pour dissocier les fibres musculaires du SOI. (113)

En raison de la faible incidence de l'achalasie, les recommandations définies pour l'achalasie en Pédiatrie restent imprécises. Actuellement, les stratégies de traitement pour les enfants atteints d'achalasie sont largement basées sur l'expérience des adultes. Avec les progrès réalisés dans le domaine des techniques chirurgicales mini-invasives, la myotomie de Heller laparoscopique associée à une procédure anti-reflux/fundoplicature partielle est le gold standard pour la correction de l'achalasie, non seulement chez les adultes, mais aussi chez les enfants. Cependant, des études récentes ont montré que jusqu'à 25 % des enfants après LHM nécessitaient des traitements supplémentaires pendant la période de suivi.

Il y a eu très peu de publications sur les complications de cette procédure chez l'enfant. La perforation de la muqueuse œsophagienne a été signalée aussi bien pendant la myotomie que pendant la partie de l'intervention concernant la fundoplicature. Lorsqu'elle est détectée au moment de la chirurgie, la perforation peut être réparée dans un 1er temps. Une perforation tardive peut être traitée par drainage, antibiotiques, jeûne et nutrition parentérale ou peut être gérée par une réintervention. La dysphagie ou les symptômes récurrents peuvent être des complications troublantes car la dysmotilité œsophagienne inhérente peut être une variable confondante. le risque d'inhalation lors de l'induction de l'anesthésie, une complication qui peut être évitée par une aspiration œsophagienne préopératoire à l'aide d'une sonde nasogastrique.(114)

• Oesophagectomie

Rarement, l'achalasie chez l'enfant arrive au stade final nécessitant une oesophagectomie.

➤ Endoscopique

• La POEM (myotomie per-oral endoscopique)

Dans la POEM, les avantages de l'accès endoluminal sont combinés à ceux de la myotomie chirurgicale. Cette nouvelle technique implique la dissection et la division de la couche musculaire circulaire interne de l'œsophage, à travers un tunnel sous-muqueux, créé par voie endoscopique par une petite ouverture proximale de la muqueuse œsophagienne. Bien que techniquement exigeants, des résultats encourageants ont été rapportés ; cependant, il n'y a pas de résultats à long terme et des données supplémentaires sont nécessaires pour comprendre entièrement le rôle de cette nouvelle approche.(115)

Le risque de RGO et la nécessité éventuelle de rester sous inhibiteurs de la pompe à protons à long terme doivent être discutés avec les parents lorsqu'ils envisagent la procédure de POEM. À ce stade, la POEM peut être évitée dans le groupe d'âge pédiatrique car ils peuvent être exposés à l'acide pendant plus d'années avec des conséquences qui ne sont pas connues ou bien l'associer à une fundoplicature .(116)(117)

Les étapes de la procédure POEM chez les enfants est souvent similaires à celles des adultes et seules de légères modifications sont nécessaires pour s'adapter aux différences de taille anatomique chez les enfants. La procédure généralement suit les quatre étapes principales, à savoir l'injection sous-muqueuse et l'incision de la muqueuse, l'entrée dans la couche sous-muqueuse et la création de l'orifice d'entrée dans la couche sous-muqueuse et la création du tunnel sous-muqueux, la myotomie et la fermeture de l'entrée muqueuse. Vu que la longueur physiologique de l'œsophage de

l'enfant est courte, la longueur de la myotomie de l'œsophage chez les enfants est généralement plus courte que celle des adultes. De plus, en raison de la paroi œsophagienne de l'enfant qui est mince, on devrait être prudent lors de l'établissement du tunnel sous la muqueuse, sinon ce serait facile de causer une perforation de la muqueuse.(117)

•Dilatation pneumatique

Les données sur les résultats de la DP dans l'achalasie pédiatrique sont limitées. Dans quelques études, une bonne réponse (succès 87%) a été trouvée surtout chez les enfants plus grands. Il faut noter que les ballons pneumatiques actuellement disponibles n'ont pas été spécifiquement conçus pour être utilisés chez les petits enfants (< 8 ans).

La dilatation par ballonnet pneumatique du sphincter œsophagien inférieur souvent nécessite de multiples dilatations et le taux d'échec est également élevé.(114,116)

Table 24: Comparaison de l'efficacité en fonction du sous-type d'achalasie

	PD	LHM	POEM
<i>Type I AC (%)</i>	63–85	81	91.3
<i>Type II AC (%)</i>	90–93	93–100	96.3
<i>Type III AC (%)</i>	33–40	80–86	88–98
<i>Efficacité générale (%)</i>	44–84	57–89.3	75–97
<i>suivi (an)</i>	≥ 5	≥ 5	1–3
<i>ROGD (%)</i>	4	2–33	20–54

PD, dilatation pneumatique ; **LHM**, myotomie de Heller laparoscopique ; **POEM**, myotomie endoscopique per-orale ; **AC**, achalasie ; **ROGD**, reflux gastro-œsophagien.

• Injection de toxine botulique

L'efficacité de l'utilisation de l'injection endoscopique de toxine botulique au niveau du sphincter œsophagien inférieur comme option thérapeutique pour l'achalasie chez l'enfant n'est pas bien prouvée, elle nécessite multiples injections et le taux d'échec est élevé.(114)

Les recommandations de l'American College of Gastroenterology concernant le diagnostic et la prise en charge de l'achalasie préconisent le recours aux injections de toxine botulique chez les patients qui ne sont pas de bons candidats à un traitement plus radical.(118)

❖ Indications

Bien que l'achalasie soit une affection rare chez l'enfant, les progrès en matière de soins ont été rapidement réalisés. La HML est le traitement de choix actuel avec d'excellents résultats à long terme, et la dilatation pneumatique est également un traitement de première ligne acceptable. La POEM a été utilisée chez les enfants et pourrait devenir une alternative à la LMH.

Des études complémentaires sur la compréhension des résultats prolongés aideront à déterminer la meilleure stratégie de gestion.(69)

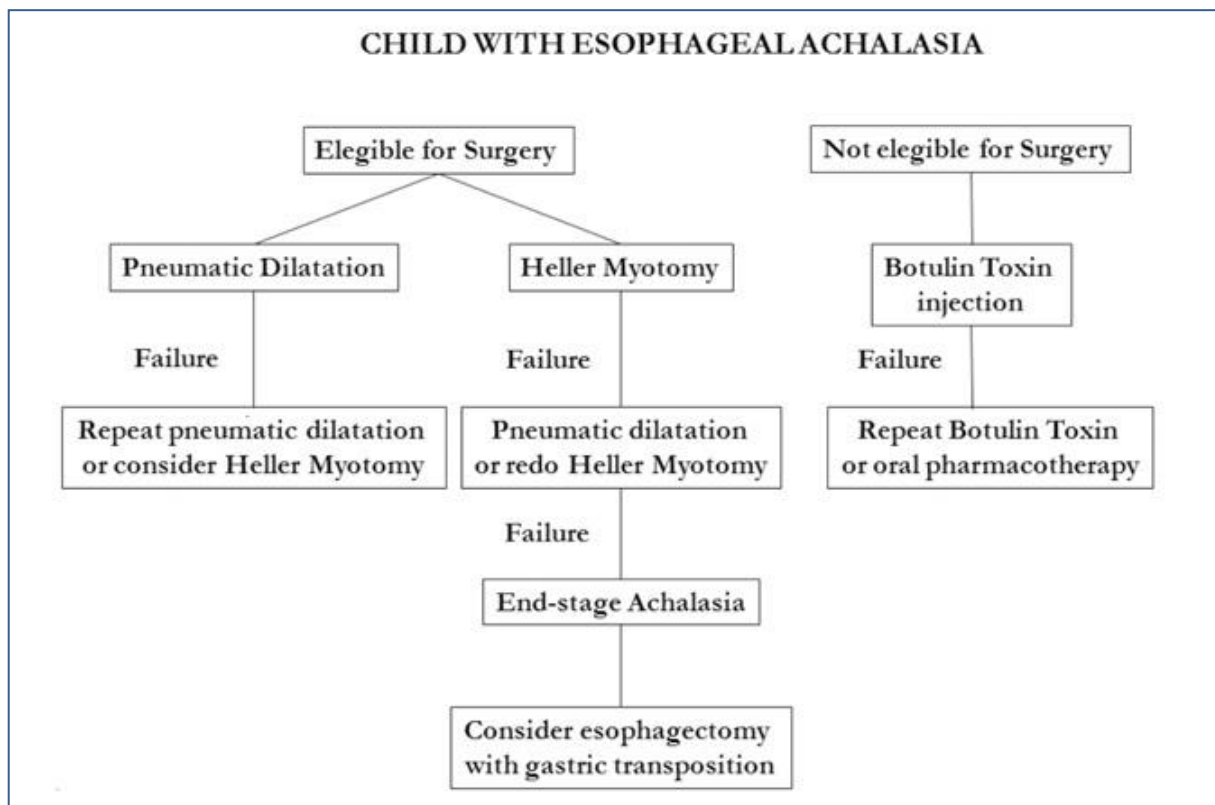


Figure 56 : Algorithme thérapeutique suggéré pour les enfants atteints d'achalasie (119)

Les données dont on dispose montre que l'indication de chirurgie était posée chez deux de nos patients, le 1^{er} n'était pas opérable et donc a bénéficié du sonde de gastrostomie et un suivi nutritionnel, le 2eme avait subi une myotomie de Heller mais a rechuté justifiant ainsi une dilatation pneumatique qui a été faite à deux reprise sans amélioration .

2. Complications

- **carcinome épidermoïde œsophagien**
- **L'achalasie peut prédisposer les patients à des aspirations récurrentes, des asphyxies, des pneumonies d'aspiration répétées**
- **Retard des paramètres de croissance ou perte de poids**
- **Malnutrition**

80% de nos cas avaient un retard staturopondéral et 20 % se présentaient avec une stagnation pondérale. Les signes de dénutrition étaient présent dans 100% des cas.

3. Suivi

Le traitement de l'achalasie se concentre actuellement sur la réduction des symptômes. Les mécanismes sous-jacents sont largement inconnus et ne peuvent donc pas être ciblés par un traitement. Des rechutes tout au long de la vie sont donc susceptibles de se produire. Les rechutes non traitées peuvent éventuellement conduire à un stade final d'achalasie avec la nécessité d'une œsophagectomie, qui, bien que rarement nécessaire en Pédiatrie, entraîne une morbidité importante et une qualité de vie réduite. D'autres raisons justifient le suivi, notamment la surveillance des symptômes et des complications du RGO, ainsi que le risque ultérieur de développer un carcinome œsophagien. Plusieurs systèmes de notation validés ont été développés pour évaluer la réponse au traitement de l'achalasie, dont le score clinique d'Eckardt est le plus couramment utilisé. Les tests physiologiques se sont toutefois révélés être les meilleurs prédicteurs du succès à long terme du traitement.(8)

Le succès clinique a été défini comme une diminution du score d'Eckardt à ≤ 3 au cours du suivi.(117)

Les anomalies dysphagiques prononcées sont suivies par un gastro-entérologue qui effectue régulièrement des manométries, des PH-métries pour contrôler l'évolution de l'achalasie mais également un éventuel reflux gastro-œsophagien surajouté.

C. Insuffisance surrénalienne primaire

1. Traitements

But

Les principaux objectifs du traitement sont la réduction des signes et symptômes de l'insuffisance surrénale, la prévention du développement d'une crise surrénalienne et l'obtention d'une croissance physique et pubertaire normale.(120)

Moyens

Médical

•Hydrocortisone

Le taux de production basale quotidienne de cortisol chez les enfants est d'environ 6-8 mg/m²/jour, ce qui est inférieur aux estimations précédentes. En cas d'administration par voie orale, la dose de remplacement physiologique recommandée d'hydrocortisone chez les enfants est d'environ 10-12,5 mg/m²/jour, divisée en deux ou trois doses, ce qui compense l'absorption intestinale incomplète et le métabolisme hépatique.

La dose d'hydrocortisone doit être augmentée pour assurer un remplacement adéquat du cortisol lorsqu'elle est prise avec des médicaments qui induisent le métabolisme hépatique de celui-ci par induction enzymatique du cytochrome P450 3A4. Ces médicaments qui accélèrent le métabolisme hépatique des glucocorticoïdes comprennent la rifampicine, le mitotane, les anticonvulsivants tels que la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et le topiramate. Inversement, les patients traités par des médicaments qui inhibent le CYP3A4, tels que les médicaments antirétroviraux, peuvent nécessiter une réduction de la dose d'hydrocortisone.

•Fludrocortisone

Chez les enfants atteints d'IA primaire associée à un déficit confirmé en aldostérone, un traitement par fludrocortisone à raison de 0,05-0,2 mg par jour en deux prises est recommandé. Il a été suggéré que la fludrocortisone a une activité non seulement minéralocorticoïde mais aussi glucocorticoïde puissante. Ceci est particulièrement important chez les nouveau-nés et les nourrissons pour éviter une surexposition aux glucocorticoïdes. L'ajustement de la dose de fludrocortisone en fonction de la taille corporelle est rarement nécessaire car le taux de sécrétion d'aldostérone n'augmente pas de l'enfance à l'âge adulte. Une dose excessive de fludrocortisone peut provoquer une hypervolémie, une hypertension et un oedème. La surveillance de la croissance, de la prise de poids, des symptômes d'envie de sel, de la tension artérielle, des électrolytes sériques et de l'activité rénine plasmatique permet d'ajuster les doses de fludrocortisone.

Tous nos cas ont été mis sous hydrocortisone à la dose théorique , dont 3 était en déficit de minéralocorticoïdes également ce qui a motivé l'association à du fludrocortisone à une posologie de 50microgrammes/j.

•Prédnisolone ou dexamétasone

La dexaméthasone peut être utilisée pour traiter les patients présentant une suspicion d'IA lors d'un test diagnostique de stimulation de l'ACTH, car les tests de cortisol peuvent être réalisés sans l'interférence de la dexaméthasone. Cependant, son utilisation à cette fin peut supprimer l'axe HPA, ce qui peut influencer les tests de la fonction surrénalienne. Pour un traitement d'entretien à long terme chez les enfants en croissance, la dexaméthasone et la prednisone ne sont pas recommandées en raison des risques de suppression de la croissance et de prise de poids importante. Dans certaines circonstances, lorsque l'adhésion à l'hydrocortisone est problématique, on peut utiliser la prednisolone ou la prednisone par voie orale qui peut être dosée toutes les 12 heures. La conversion de l'hydrocortisone en prednisone est un rapport de 5:1 (la prednisone ou la prednisolone est 5 fois plus puissante que l'hydrocortisone).

➤ Les progrès thérapeutiques

• **Perfusion sous-cutanée continue d'hydrocortisone**

Le traitement par perfusion sous-cutanée continue d'hydrocortisone administré par une pompe à insuline a été utilisé pour délivrer l'hydrocortisone. Plusieurs études ont démontré que ce mode d'administration rétablit le rythme circadien du cortisol et normalise les taux d'ACTH par rapport au traitement conventionnel et améliore la qualité de vie . Cependant, en raison du coût élevé et des autres risques associés à l'utilisation de la pompe (tels que les défaillances du site et de la pompe), la perfusion continue d'hydrocortisone sous-cutanée n'a pas été utilisée de manière systématique dans la pratique clinique.

• **Préparations d'hydrocortisone à libération prolongée**

Chronocort est une préparation d'hydrocortisone à libération retardée qui permet de mieux contrôler les taux d'androgènes tout au long de la journée.

la **préparation d'hydrocortisone à double libération** permet d'atteindre le profil physiologique du cortisol, de réduire l'adiposité centrale et d'améliorer les paramètres métaboliques, ainsi que la qualité de vie.

L'**hydrocortisone à libération modifiée**, rétablit un rythme circadien de cortisol plus physiologique, normalise le profil des cellules immunitaires et réduit les infections récurrentes, par rapport à un traitement par glucocorticoïdes de substitution classiques.

Infacort est une préparation orale d'hydrocortisone à libération immédiate qui a été conçue spécifiquement pour les nourrissons et les enfants. Infacort est présenté sous forme de capsules contenant des granules ou des paillettes dont le goût est masqué, ce qui permet d'administrer aux enfants une faible dose flexible en unités de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg d'hydrocortisone . Il a été démontré qu'Infacort est facile à administrer aux nouveau-nés, aux nourrissons et aux enfants et qu'il est bien absorbé,

atteignant des niveaux de cortisol 60 minutes après l'administration semblables aux niveaux de cortisol physiologiques chez les enfants en santé.(81)

2. Indications

- **La crise surrénalienne**

La crise surrénalienne est une urgence potentiellement mortelle qui nécessite un diagnostic et un traitement rapides. L'IA aiguë doit être traitée d'urgence avec une quantité suffisante d'hydrocortisone parentérale, 100-150 mg ou 100 mg par m² par voie intraveineuse, du sérum physiologique avec du dextrose pour restaurer le volume intravasculaire, et des concentrations normalisées de sodium sérique et de glucose sanguin. Le traitement des conditions sous-jacentes telles que l'infection ou le traumatisme doit également être entrepris. Une perfusion intraveineuse de solution saline isotonique avec dextrose au débit d'entretien doit être poursuivie pendant les 24-48 heures suivantes jusqu'à ce que le patient soit stable sur le plan hémodynamique. L'hydrocortisone intraveineuse à la dose d'effort (100 mg par m²/jour) administrée en perfusion continue ou en bolus intraveineux toutes les 6 heures doit être poursuivie pendant les 24 premières heures et diminuée sur 2 à 3 jours (si la situation clinique est stable) jusqu'à la dose d'entretien de glucocorticoïdes par voie orale. Le remplacement des minéralocorticoïdes par la fludrocortisone doit être commencé chez les patients atteints d'IA primaire lorsqu'ils sont capables d'avoir une prise orale.(81)

- **Au Long terme**

L'hydrocortisone est le stéroïde de choix chez l'enfant en raison de ses effets minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes équilibrés. Cependant, une dose quotidienne de fludrocortisone peut encore être nécessaire pour assurer une activité minéralocorticoïde. La prednisone et la dexaméthasone sont des alternatives à l'hydrocortisone chez les patients non compliants.(109)

Adaptation du traitement en cas de maladie, de blessure ou d'intervention chirurgicale

Selon les recommandations publiées par le Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutic Committee, les doses d'hydrocortisone en cas de stress sont de 30-50 mg/m²/jour pour les stress légers à modérés et de 100 mg/m²/jour pour les stress les plus sévères, comme une chirurgie majeure ou une maladie grave. La dose initiale est suivie de la même dose à un rythme constant sur une période de 24 heures. Les doses de stress d'hydrocortisone sont ramenées progressivement à la dose physiologique en fonction du rythme de l'amélioration clinique, généralement en 2 ou 3 jours. Les patients souffrant de diarrhée et de vomissements, qui sont incapables de prendre des médicaments par voie orale, ont besoin d'hydrocortisone par voie intramusculaire (100 mg/m² par dose). En cas d'urgence, lorsque le poids ou la taille du patient ne sont pas disponibles, une posologie simple et rapide basée sur l'âge peut être utilisée : 25 mg IV/IM pour les 0-3 ans, 50 mg pour les 3-12 ans, et 100 mg pour les ≥ 12 ans.(81)

3. Complications

• Insuffisance surrénalienne aiguë

L'insuffisance surrénale aiguë est un déficit aigu de l'activité glucocorticoïde. Elle est généralement déclenchée par des infections virales et se caractérise par de la fatigue, de l'anorexie, des vomissements, des douleurs abdominales, une cyanose, des extrémités froides, une hypotension, une tachycardie. Elle peut mettre la vie en danger si elle est mal diagnostiquée.(81)

Chez notre cas qui a présenté cette complication, l'administration d'HSHC et la réhydratation immédiate ont permis la conservation du pronostic vital de l'enfant.

•Crise d'hypoglycémie

Elle peut se manifester par :

- Irritabilité
- Léthargie
- Agitation
- Difficultés d'alimentation
- Hypothermie
- Hypotonie
- Tachypnée
- Cyanose
- Apnée
- Crises d'épilepsie
- Pâleur ...

C'est une urgence nécessitant un diagnostic et une prise en charge immédiate pour éviter les séquelles neurologiques éventuelles (voir annexe 2)

Parmi les patients de notre série de cas, 2 ont présenté des épisodes d'hypoglycémie sous forme de convulsion dans un cas et de pâleur, cyanose et léthargie dans l'autre.

L'évolution était favorable après perfusion de sérum glucosé sans laisser de séquelles.

•Retard de croissance et un syndrome de Cushing par l'utilisation excessive de glucocorticoïdes

•L'ostéoporose

Confirmée par la mesure d'une faible densité osseuse et se manifestant dès l'enfance, a été signalée dans des cas sporadiques. Il a été suggéré que la supplémentation en stéroïdes ne pouvait à elle seule expliquer cette constatation. La cause peut être multifactorielle, étant donné la diminution ou l'absence d'activité physique et d'exposition au soleil due à l'immobilisation dans le cadre d'une maladie neurologique évolutive, la malnutrition secondaire à l'achalasie et les faibles niveaux d'androgènes. Ainsi, les patients et les familles doivent être conseillés sur les mesures préventives, le dépistage et la supplémentation nutritionnelle.(8)

4. Suivi

Dans le cadre d'un suivi à long terme, seuls certains patients finissent par développer une insuffisance surrénale. Bien qu'il n'existe pas de directives spécifiques pour la surveillance des patients diagnostiqués avec le syndrome 3A, nous recommandons un suivi à vie des patients dont la fonction initiale est normale ou limite par un endocrinologue. Chez les patients souffrant d'insuffisance surrénale, nous recommandons des visites initiales tous les 3 mois avec une surveillance des hormones et de l'ionogramme sanguin. Pour les patients qui sont cliniquement stables, sur la base des symptômes cliniques et des valeurs biologiques, nous recommandons un suivi tous les 6 mois avec éducation des patients et des familles sur les symptômes concernant la crise surrénalienne et le kit d'HSBC d'urgence ainsi qu'une démonstration de son utilisation.

En outre, l'ionogramme sanguin doit être surveillé pendant les épisodes de maladie aiguë en prévention d'une insuffisance surrénalienne aiguë.(81)

D. Anomalies autonomes

1. traitement

❖ But

Bien que de nombreuses neuropathies autonomes ne soient pas réversibles, on vise alors les symptômes de dysfonctionnement autonome qui répondent à certains traitements spécifiques.

❖ Moyens

➤ Médical

• La 9- α -fluorohydrocortisone et la midodrine

L'éducation du patient et la prise en charge des causes réversibles de l'hypotension orthostatique sont les pierres angulaires de son traitement. Néanmoins, de nombreux patients ont besoin de recours pharmacologique. La première étape est le réapprovisionnement en liquide et en sel, complétée par le minéralocorticoïde 9- α -fluorohydrocortisone.

Un agent sympathomimétique peut être ajouté si les symptômes persistent. La midodrine, un agoniste des α -1-adrénorécepteurs à action directe et périphérique, est le plus utilisé de ces presseurs. La dose doit être ajustée en tenant compte du risque d'une réponse hypertensive due à une hypersensibilité de la dénervation.(121)

➤ Règles hygiéno-diététiques :

Un régime enrichi en acides gras monosaturés et dépourvu d'acides gras à longue chaîne semble ralentir la progression de la maladie.(97)

❖ Indications

Les neuropathies associées à la maladie d'Allgrove imputent très fortement la qualité de vie des patients surtout qu'à l'heure actuelle, aucun traitement ne peut leur être proposé. Seule l'hypotension orthostatique peut être corrigée par des médicaments type α 1-sympathicomimétiques directes (midodrine).

2. Complications

- **neuropathie autonome**
- **ataxie**
- **hypotension orthostatique**

3. suivi

Certaines données ont montré que les symptômes neurologiques du syndrome des 3A semblent progresser lentement, pour atteindre une phase stable à l'âge adulte. Les symptômes potentiels peuvent être débilissants ou mettre en jeu le pronostic vital.

Des bilans sont réalisés régulièrement par un neurologue dont la présence devient cruciale au fur et à mesure que la pathologie évolue. ce bilan neurologique complet de façon régulière prend son intérêt dans l'évaluation de l'atteinte et de la vitesse de progression de ces neuropathies.(8)

Parmi nos malades 1 seul a présenté des troubles à type d'HTA et était considéré par l'équipe de pédiatre traitante comme une forme à 4A (122), imposant alors une surveillance étroite du devenir neurologique de celui-ci. Sachant que la majorité des troubles neurologiques notés dans les rapports de cas à travers le monde était sous forme d'hypotension orthostatique plutôt qu'une HTA ce qui pose des difficultés de distinction entre les types de ce syndrome.

E. Anomales bucco-dentaires

1. Traitements

❖ But

Préserver la dentition pour éviter d'aggraver la dénutrition et éviter une infection buccale pouvant déclencher une éventuelle crise surrénalienne.

❖ Indications

Pour les patients dont la fonction salivaire est diminuée, la salive artificielle s'est avérée efficace.

En cas de candidose buccale, un traitement antimycotique doit être instauré.

Des mesures préventives de routine telles qu'une hygiène buccale méticuleuse, un dentifrice contenant du fluor et un régime pauvre en sucre sont impératives.

2. Complications

- **les infections buccales**
- **caries dentaires**
- **perte prématurée des dents**

3. suivi

Pour les personnes dont la fonction salivaire est normale, nous recommandons une stricte adhésion aux visites dentaires au moins tous les 6 mois, comme cela est recommandé pour la population générale.

Les signes et les symptômes d'une diminution du flux salivaire et de l'érosion dentaire doivent être évalués lors de chaque visite et doivent donner lieu à des investigations appropriées.

Trois de nos patients ont présenté des affections dentaires l'un sous forme de carie dentaire et les deux autres sous forme de perte de dents primitives, à noter que ceci s'est produit dans la même période d'apparition de l'achalasie chez eux.

F. Troubles neuropsychiques et neuromusculaires

1. Traitements

❖ But

Amélioration des aptitudes intellectuelles et de l'autonomie individuelle

❖ Moyens

• La neuropsychothérapie

Étant donné que la dégradation intellectuelle et d'autres symptômes neurologiques multisystémiques peuvent apparaître au fil du temps, une évaluation des caractéristiques neuropsychologiques et psychopathologiques devrait être effectuée chez les patients atteints de cette maladie, soulignant la nécessité d'une approche multidisciplinaire et de thérapies neuropsychologiques adaptées.(8)

• La réhabilitation physique

Il a été constaté qu'il y a une augmentation significative d'endurance, d'équilibre et de retour d'activités fonctionnelles et de participation après un programme de physiothérapie de 10 semaines comprenant entraînement orienté vers la tâche, des exercices d'aérobic, des exercices de contrôle postural et éducation du patient. Il est prudent d'effectuer ces interventions avec une surveillance fréquente des signes vitaux, des pauses dans des environnements frais, une surveillance étroite pendant les tâches d'équilibre et de l'exercice submaximal à une échelle Borg d'effort perçu d'intensité modérée.

Les améliorations globales du patient illustrent la valeur potentielle de compléter la prise en charge médicale des personnes atteintes du syndrome d'Allgrove par des interventions d'exercice actif. Dans les études futures, les données de performance quotidienne peuvent mieux illustrer les changements de performance de cette population au cours de la réadaptation. Des recherches sont nécessaires pour confirmer

ces résultats et déterminer si l'exercice est bénéfique pour la population atteinte du syndrome des 4A et sa capacité à avoir un impact sur les limitations d'activité .(123)

Table 25: : les mesures de sécurité chez un patient atteint du syndrome d'Allgrove (123)

Exercise precautions	Risk	Action taken during treatment
Autonomic dysregulation	Insufficient physiologic response to exercise	Close monitoring of BP, HR, RR, SpO2 throughout treatment (e.g. in between each exercise)
Heat intolerance and Anhidrosis	Overheating Heat stroke Cardiac stress	Temperature control in treatment gym with frequent rest breaks (e.g. air conditioning and assessing RR in between each exercise)
Decreased cholinergic influence	Orthostatic hypotension Syncope	Support surface available during transfers such as sitting to standing
Tibialis anterior weakness and gait abnormality	Increased fall risk Tripping hazard	Ankle-foot orthotic prescription and home modification (e.g. removing throw rugs in home)
Lower motor neuron disease with denervation	Overuse of energy needed for activities of daily living Neurologic muscle fatigue	Submaximal strength training and aerobic exercise at no more than moderate intensity on the Borg scale of perceived exertion. Also include multi-joint work and avoid isolating joint movements during exercise. Additional monitoring for prevention of overwork weakness.

❖ Indications

Puisque le chromosome ALADIN est pléiotrope, la diversité des présentations cliniques possibles impose aux spécialistes de la réadaptation à élaborer une approche individualisée de chaque patient atteint du syndrome d'Allgrove.

2. Complications

- **retard de développement et retard mental.**
- **Limitations des activités et dégradation de la qualité de vie**

3. Suivi

Concernant les anomalies neuropsychiques , on peut utiliser l'Echelle d'hétéro-évaluation par les parents CBCL (Child Behaviour Check List) pour une évaluation psychopathologique , La Vineland Adaptativ Behavior Scales ou échelles des comportements adaptatifs de Vineland pour une évaluation psychologique ainsi que le quotient intellectuel avec surveillance des acquisitions psychomotrices en fonction de l'âge .(124)

Par rapport aux troubles neuromusculaires, l'évolution de l'équilibre et d'auto-efficacité peut être testée par le test Mini-BEST et l'échelle ABC respectivement, alors que l'endurance est mesurée par le test de marche de 6 minutes. La force musculaire est également à noter.(123)

VI. PRONOSTIC

Le pronostic du syndrome des 4 A dépend de la reconnaissance précoce et de la prise en charge efficace des patients. La principale cause de mortalité est une crise surrénalienne non diagnostiquée se présentant comme une crise d'hypoglycémie au début de l'évolution de la maladie mais aussi la dénutrition qui peut parfois être invalidante.(109)

VII. EDUCATION

L'insuffisance surrénale est la cause la plus fréquente de dégradation et de mortalité chez les patients atteints du syndrome d'Allgrove. Une éducation et des conseils appropriés sont nécessaires concernant le dosage efficace adaptés au poids et l'observance des glucocorticoïdes et les éventuelles complications. Des bracelets ou colliers médicaux portant la mention "insuffisance surrénale" devraient être portés en permanence. L'équipe clinique doit informer les parents sur les stéroïdes injectables en cas d'urgence ou d'indisponibilité du personnel médical (sous forme d'hémi-succinate d'hydrocortisone dosée à 100 mg , à doubler si fièvre ou infection) et également les méthodes de resucrage et les manifestations de l'hypoglycémie .

Il convient d'insister sur l'importance de l'observance des lubrifiants oculaires topiques et du suivi régulier en ophtalmologie afin d'éviter les infections opportunistes futures et les ulcères cornéens induits par la déshydratation. Les patients et leurs familles doivent également recevoir une brochure détaillant les facteurs de risque de reflux gastro-œsophagien en cas d'achalasie isolée. En cas de vomissements récurrents, de toux, de difficultés à s'alimenter, un suivi médical est recommandé en gastro-entérologie pédiatrique et nutritionniste.

La compréhension de l'évolution classique de la maladie, notamment les anomalies neurologiques tardives dans la majorité des cas, par les parents est cruciale pour pouvoir détecter et prendre en charge les symptômes avant leur aggravation.

La consanguinité parentale et les frères et sœurs déjà atteints sont les facteurs de risque importants imposant un conseil génétique dans la fratrie.

En effet, l'éducation dans le syndrome d'Allgrove est le pilier d'une bonne prise en charge de la maladie et est le rôle de toute l'équipe multidisciplinaire ainsi que celle de la famille elle-même. (109,125)

Les parents de nos patients bénéficient à chaque consultation d'éducation par rapport aux symptômes, les éventuelles complications, l'utilisation du kit d'hydrocortisone, les méthodes de resucrage et l'intérêt de la persévérance dans le suivi .



Recommandations

RECOMMANDATIONS

- Devant toute alacrymie congénitale, il faut évoquer et rechercher le syndrome d'Allgrove.
- Toute dysphagie ou vomissements chronique nécessite un TOGD mais la manométrie reste le gold standard pour poser le diagnostic d'achalasie.
- Tout mégaoesophage doit faire rechercher une alacrymie au test de schirmer et une insuffisance surrénalienne par bilan hormonal.
- En contrepartie, rechercher des signes digestifs et une altération de la courbe de croissance devant toute alacrymie ou IS peut aider au diagnostic.
- Ne pas attendre les signes de sécheresse oculaire pour commencer le traitement topique de l'alacrymie.
- Les insuffisants surrénaliens doivent avoir en permanence avec eux le kit d'hydrocortisone injectable (sous forme d'hémi-succinate d'hydrocortisone dosée à 100 mg qu'ils préparent eux même , fait de 2 boîtes d'hydrocortisone 100 mg, 2 aiguilles et seringues pour la préparation et l'injection en intramusculaire. De plus, ils doivent doubler les doses de corticoïdes en cas de fièvre, d'infection ou de stress.
- Des ateliers d'utilisation de ce kit sont nécessaires avec démonstration pratique de l'injection intramusculaire et les réflexes à avoir si hypoglycémie.
- Souligner l'importance d'avoir sur soi-même la carte d'urgence (voire création d'un bracelet pour les enfants)
- L'étude génétique est utile pour le dépistage de triple A chez une fratrie éventuellement asymptomatique risquant de développer la maladie mais ne permet pas de prédire l'évolution des symptômes vu l'hétérogénéité des phénotypes.

- Avant une anesthésie générale : prévenir une insuffisance surrénale aiguë par une corticothérapie périopératoire adaptée avec une dégression progressive postopératoire des posologies jusqu'à reprise de l'alimentation, surveillance régulière de la glycémie capillaire en périopératoire, protection oculaire par application de larmes artificielles et occlusion oculaire des deux yeux en périopératoire par des compresses mouillées avec sparadraps , une intubation s'impose vu le risque d'inhalation.(2)
- Chaque spécialiste de l'équipe prenant en charge un patient Allgrove doit connaître les éventuelles complications et atteinte multisystémique afin de les dépister à chaque contrôle.



Figure 57 : kit d'HSHC



Conclusion

Le syndrome d'Allgrove est une affection génétique neuroendocrinienne rare dont l'hétérogénéité des manifestations cliniques et leur non spécificité peut provoquer une errance diagnostic prolongée ce qui parfois met en jeu le pronostic vital.

La symptomatologie la plus invalidante du syndrome d'Allgrove correspond aux manifestations digestives, faite de vomissement et de dysphagie, dus à l'achalasie, altérant gravement la croissance de l'enfant. Mais également l'insuffisance surrénalienne qui peut causer des complications hydro-électrolytiques en l'absence de traitement substitutif.

L'utilisation du diagnostic génétique dans la maladie d'Allgrove a augmenté, au fur et à mesure que la compréhension de cette dernière s'approfondit, permettant ainsi la prise en charge précoce de patients génotypés ainsi que le dépistage d'éventuelles naissances atteintes du triple A.

Il n'existe pas de traitement curatif du syndrome du triple A. Le traitement se concentre sur la gestion des symptômes cas par cas. L'éviction des séquelles dépend de l'identification et de la gestion thérapeutique de l'insuffisance surrénale nécessitant une thérapie de substitution glucocorticoïde à vie. Une substitution minéralocorticoïde est également nécessaire lorsque cette carence est également présente. L'alacrymie est prise en charge par l'application de lubrifiants topiques. L'achalasie peut être traitée avec une dilatation par ballonnet pneumatique, une myotomie de Heller ou endoscopique.

En dépistant activement les autres éléments du syndrome du triple A, leurs effets peuvent être minimisés à un stade précoce.

La prise en charge multidisciplinaire est cruciale, tout comme l'élucidation des connaissances par rapport à cette entité syndromique dont le pronostic est grevé par l'atteinte neuropathique

.



RESUME

Titre : Syndrome d'ALLGROVE (A propos de 5 cas)

Auteur : Imane KACEMI

Rapporteur : Professeur Ahmed GAOUZI

Mots clés : Allgrove – alacrymie – achalasie – insuffisance surrénalienne

Le syndrome d'Allgrove est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par la triade achalasie, alacrymie et insuffisance surrénale par résistance à l'ACTH. Il est causé par les mutations du gène AAAS situé sur le chromosome 12q13.

L'objectif : Nous avons mené ce travail à travers lequel nous mettons le point sur le diagnostic et les indications actuelles du traitement du syndrome d'Allgrove, avec une étude pratique.

Matériels et méthodes : Notre étude porte sur 5 cas suivis à l'unité d'endocrinologie au service P2 à l'hôpital d'enfant de RABAT, 4 cas ont été impliqués de manière rétrospective et 1 de manière prospective.

Résultats :

L'âge moyen de diagnostic est de 2 ans et 8 mois. On a noté une prédominance masculine. Le motif de consultation était dominé par l'asthénie et l'hyperpigmentation cutanée. La consanguinité des parents était rapportée chez 80% des patients. Au terme des examens clinique et paracliniques, tous les patients ont présenté un tableau d'alacrymie depuis la naissance traité par larmes artificielles, une achalasie chez 80% révélée par TOGD prise en charge chirurgicalement dans 20% des cas avec rechute, insuffisance surrénalienne étayée par bilan biologique montrant un déficit en glucocorticoïdes chez tous les patients et en minéralocorticoïdes chez 60% nécessitant un traitement substitutif .

Discussion : Le syndrome d'Allgrove a connus des progrès de la compréhension génétique, de la physiopathologie et de nouveaux moyens de traitements sont en cours d'étude. Mais l'accès au traitement ainsi qu'aux explorations doit encore être discuté.

Conclusion : Cette affection, même traitée, était grevée d'une altération de la qualité de vie non négligeable voire d'une mortalité. Ces données illustrent la nécessité d'améliorer les schémas conventionnels de substitution en glucocorticoïdes et d'avoir recours aux nouvelles thérapies endoscopiques.

ABSTRACT

Title: ALLGROVE syndrome (About 5 cases)

Author : Imane KACEMI

supervisor : Professor Ahmed GAOUZI

Key words: Allgrove - alacrymia - achalasia - adrenal insufficiency

Allgrove syndrome is a rare autosomal recessive disease characterized by the triad of achalasia, alacrymia and adrenal insufficiency due to ACTH resistance. It is caused by mutations in the AAAS gene located on chromosome 12q13.

Objective: We conducted this work in order to review the diagnosis and the latest indications for the treatment of Allgrove syndrome, with a practical study.

Materials and methods: Our study concerns 5 patients who were managed in the unit of endocrinology in pediatric department P2 at the pediatric hospital of Rabat, 4 cases were involved in a retrospective way and 1 in a prospective way.

Results:

The mean age of diagnosis was 2 years and 8 months. There was a male predominance. The reason for consultation was dominated by asthenia and skin hyperpigmentation. Consanguinity of the parents was reported in 80% of the patients. At the end of clinical and paraclinical examinations, all patients presented with alacrymia since birth treated by artificial tears, achalasia in 80% revealed by TOGD surgically managed in 20% of cases with recurrences, adrenal insufficiency supported by biological workup showing glucocorticoid deficiency in all patients and mineralocorticoid deficiency in 60% requiring replacement therapy .

Discussion: Allgrove's syndrome has known progress in the genetic understanding of the pathophysiology and new treatments are being studied. But the access to treatment and explorations is still to be discussed.

Conclusion: This condition, even when treated, was burdened with a significant impairment of quality of life and even mortality. These data illustrate the need to improve conventional glucocorticoid substitution treatments and to use new endoscopic therapies.

ملخص

العنوان: متلازمة الجروف (بخصوص 5 حالات)

المؤلف: إيمان قاسمي

المقرر: الأستاذ أحمد كاوي

الكلمات المفتاحية: الجروف - الألاكريما - تعذر الارتخاء المريئي - قصور الغدة الكظرية

متلازمة الجروف هي مرض وراثي متتحي نادر يتكون من تعذر الارتخاء المريئي ، والألاكريما ، وقصور الغدة الكظرية من خلال مقاومة هرمون قشر الكظر. تنتج هذه المتلازمة عن طفرات في جين "أأس" الموجود على الكروموزوم 12ك13.

الهدف: لقد أجرينا هذا العمل الذي من خلاله نقدم تحديداً للتشخيص والمؤشرات الحالية لعلاج متلازمة الجروف ، مع دراسة عملية.

المواد والطرق: تتعلق دراستنا بخمسة مرضى تمت متابعتهم في قسم الغدد في مستشفى الأطفال بالرباط ، وتم إشراك 4 حالات بأثر رجعي وواحدة في المستقبل.

نتائج:

متوسط عمر التشخيص هو سنتان و 8 أشهر. لوحظ أن نسبة الذكور أكبر. سبب الاستشارة الأكثر شيوعا هو الوهن وفرط تصبغ الجلد . زواج الاقارب يمثل 80 ٪ من الحالات. في نهاية الفحوصات السريرية والشبه طبية ، جميع المرضى عانوا من اختفاء الدموع منذ الولادة تم علاجها بالدموع الاصطناعية ، وتعذر الارتخاء في 80٪ كشف بواسطة تصوير المريء ، خضع 20٪ منها للجراحة كان مصيرها الانتكاس ، قصور الغدة الكظرية مدعوماً بالتقييم البيولوجي يظهر نقص في الجلوكوكورتيكويد في جميع المرضى وفي هرمونات قشر الكظر المعدنية في 60٪ تتطلب العلاج التعويضي.

المناقشة: شهدت متلازمة الجروف تطورات في الفهم الجيني ، والفيزيولوجيا المرضية ، ويجري البحث عن العلاجات الجديدة.

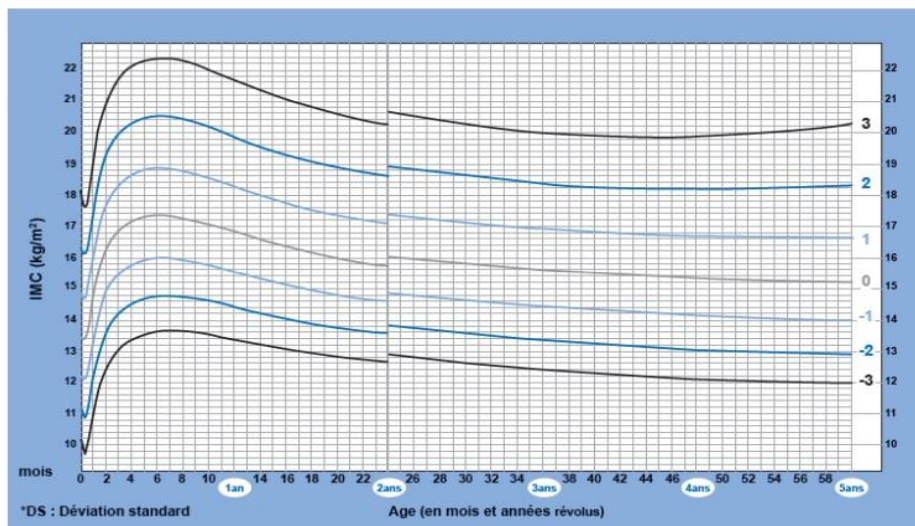
الخلاصة: هذه الحالة ، رغم محاولات العلاج ، تبقى سببا كبيرا لتدهور جودة الحياة وحتى الوفيات احيانا. توضح هذه البيانات الحاجة إلى تحسين نظم استبدال الجلوكورتيكويد التقليدية واستخدام علاجات تنظيرية جديدة.



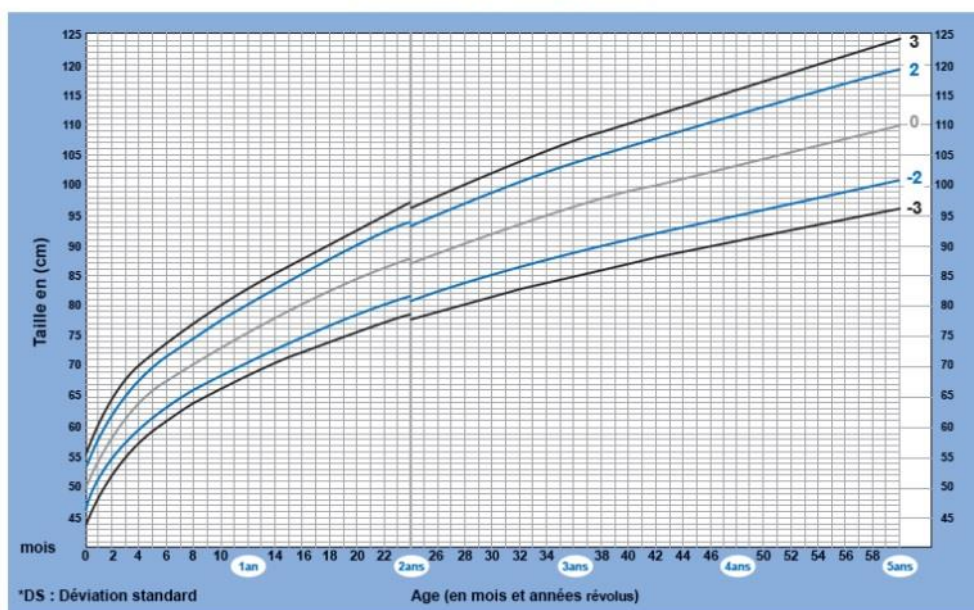
ANNEXES.1

Les courbes de croissance(126)

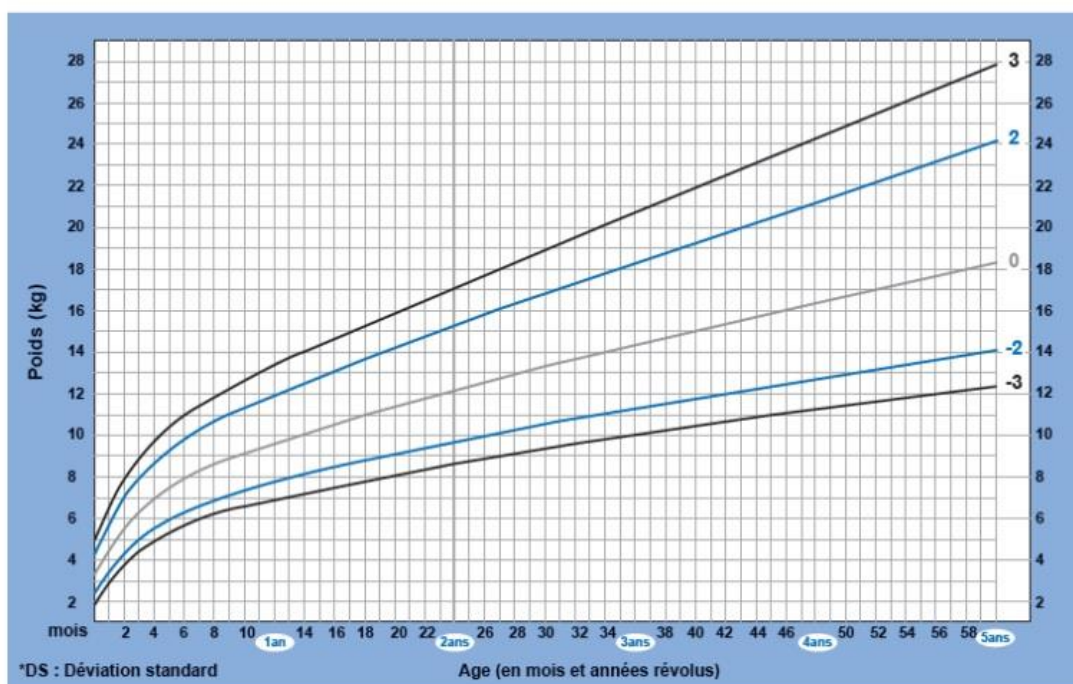
Courbe Indice de Masse Corporelle (IMC) / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)



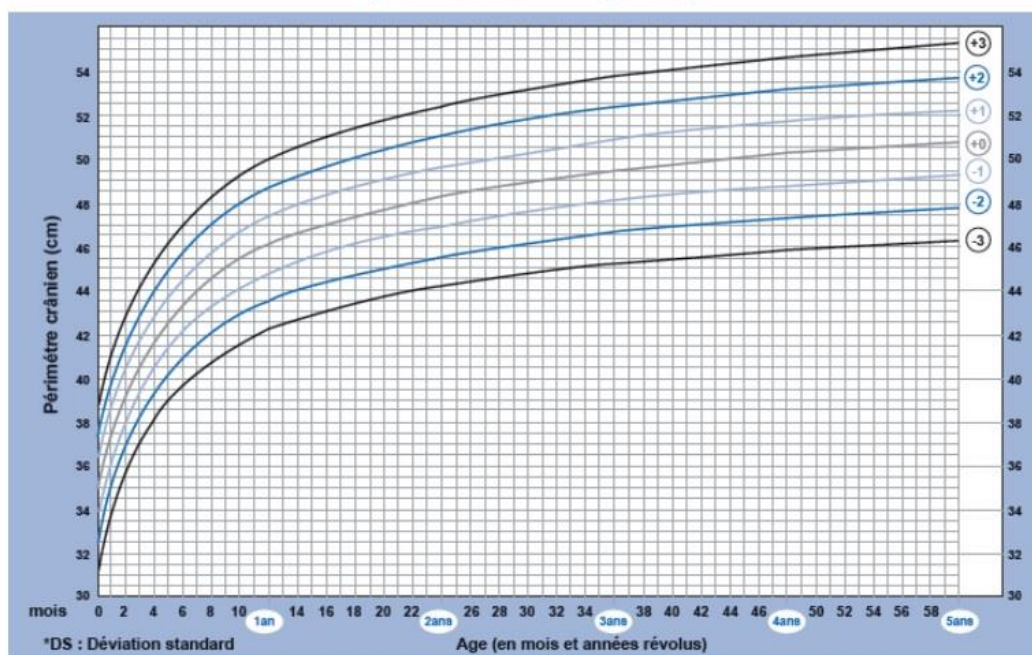
Courbe taille / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)



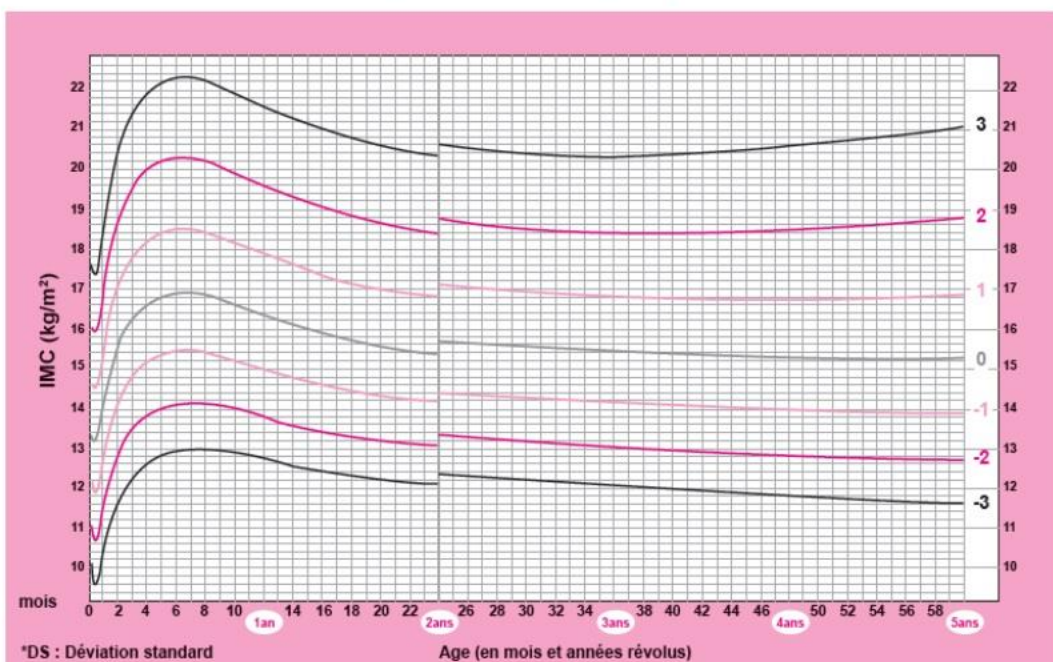
**Courbe poids / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



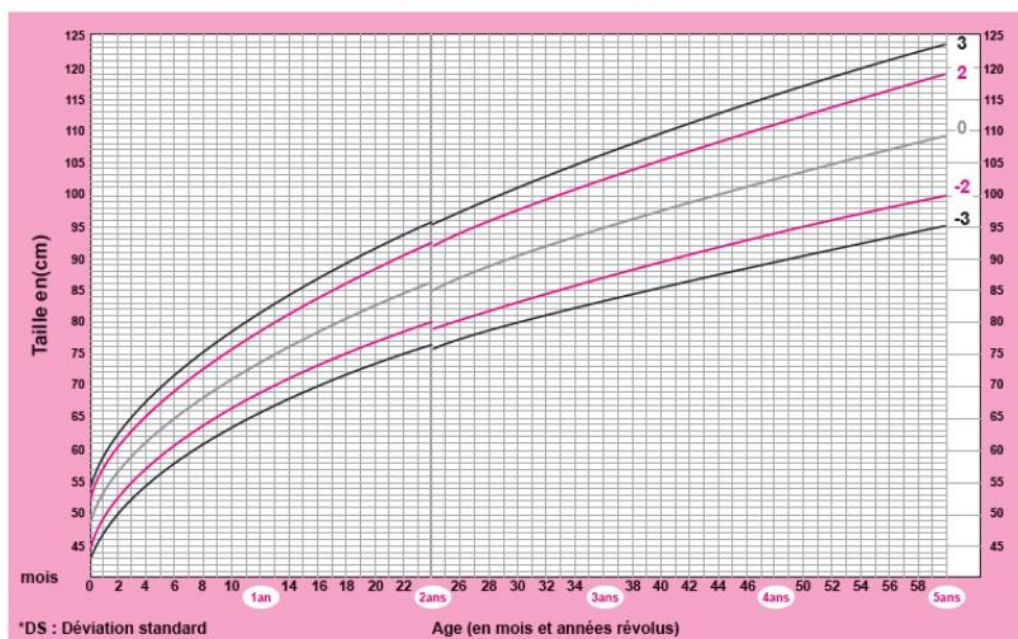
**Courbe Périmètre Crânien / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



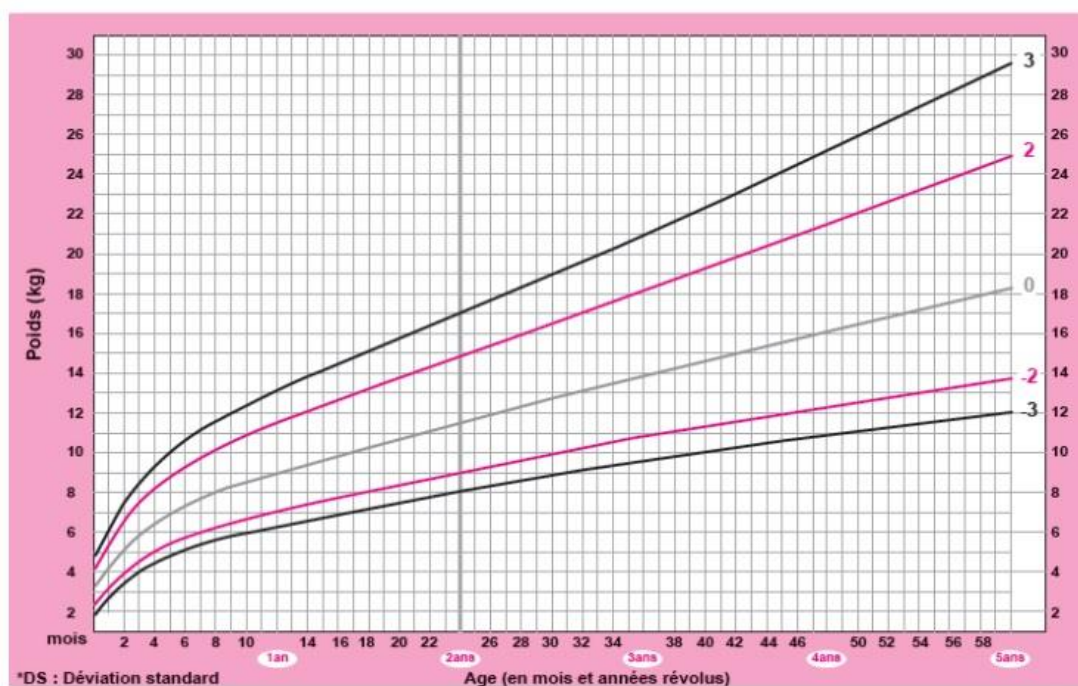
**Courbe Indice de Masse Corporelle (IMC) / âge pour fille de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



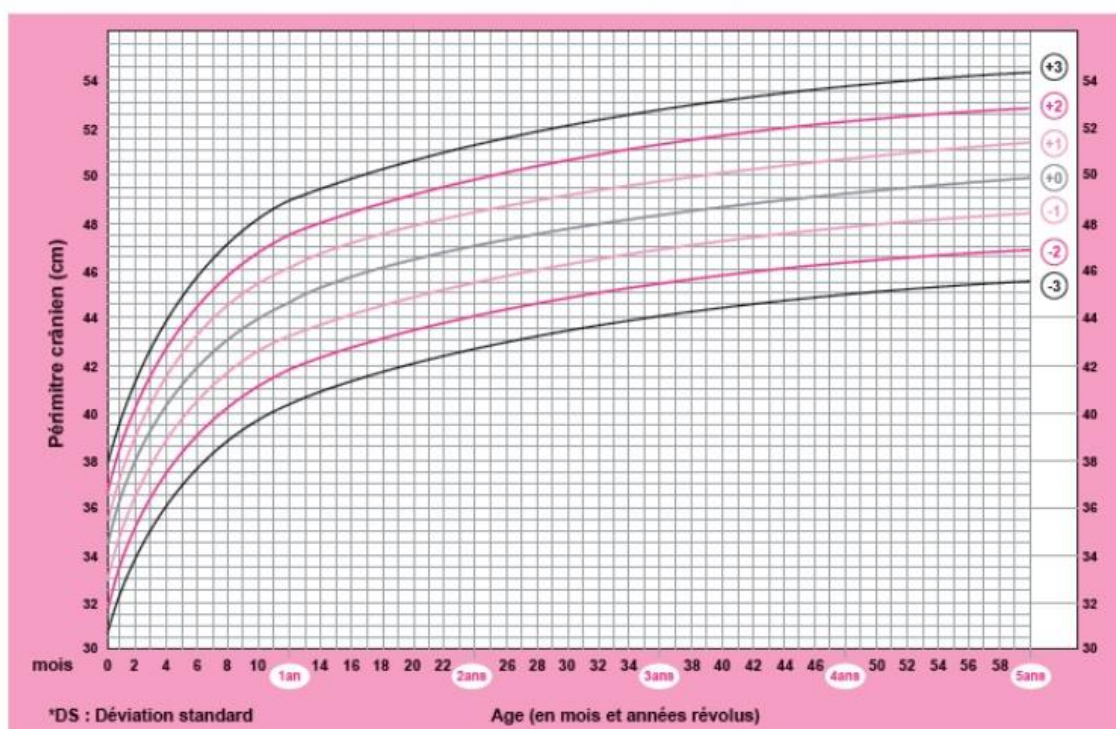
**Courbe taille / âge pour fille de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



**Courbe poids / âge pour filles de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**

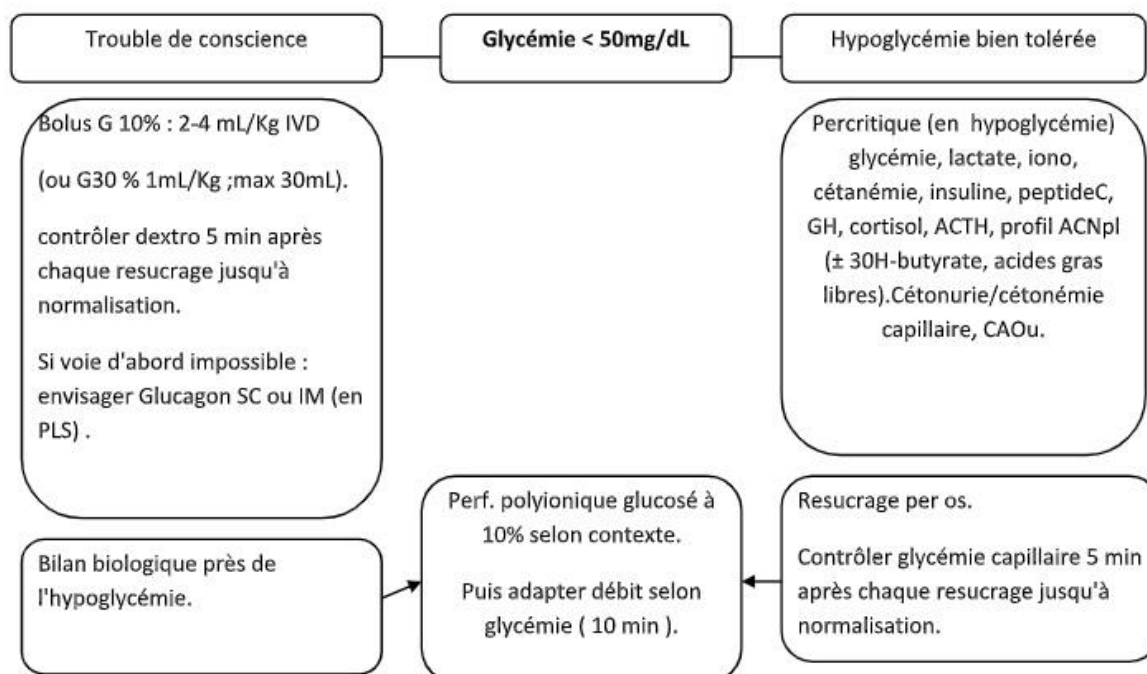


**Courbe Périmètre Crânien / âge pour fille de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



ANNEXE 2 :

Conduit à tenir devant une hypoglycémie de l'enfant (127)



ANNEXE 3 :

Conduite à tenir immédiate devant une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant

Traitement URGENT

- glucocorticoïdes : hémisuccinate d'hydrocortisone injectable (ampoule 100 mg)
2 à 4 mg/kg/6 heures i.v.
- minéralocorticoïdes : DOC = Syncortil® (ampoule 10 mg)
1 injection/24 heures i.m.
2 mg NN
3-5 mg enfant
- réhydratation i.v.
chez le nouveau-né **150 ml/kg/24 heures**
chez l'enfant **3l/m²/24 heures**
glucosé à 5 % ou à 10 % si hypoglycémie
- apports sodés : **NaCl 10 – 15 mEq/kg/24 heures**
- traitement de l'hyperkaliémie : Kayexalate®,
 β 2-mimétiques

ANNEXE 4 :

Facteurs de conversion entre unités traditionnelles et unités du système international

Unités traditionnelles x facteur de conversion = unités internationales

Valeur mesurée	Unités traditionnelles	Facteur de conversion	Unités du système international
ACTH	pg/mL	0,22	pmol/L
ADH	pg/mL	0,923	pmol/L
Aldostérone	ng/dL	27,74	µmol/l
Aldostérone	pg/mL	2,774	pmol/L
Androstènedione	µg/L	3,49	nmol/L
Cholestérol	g/L	2,58	mmol/L
Corticostérone	ng/mL	2,886	nmol/L
Cortisol	µg/dL	27,58	nmol/L
Cortisol	ng/mL	2,758	nmol/L
Désoxycorticostérone	pg/mL	3,026	pmol/L
Désoxycortisol	ng/mL	2,89	nmol/L
DHEA	ng/mL	3,467	nmol/L
Dihydrotestostérone	ng/mL	3,443	nmol/L
Estradiol	µg/L	3,671	nmol/L
Estradiol	pg/mL	3,671	pmol/L
Estriol	µg/L	3,47	nmol/L
Estriol	pg/mL	3,47	pmol/L
Estrone	pg/mL	3,699	pmol/L
Glycémie	mg/dL	0,055	mmol/L
17-hydroxycorticostéroïdes	mg/L	2,76	µmol/L
17 hydroxyprogestérone	µg/L	3,026	nmol/L
Insuline	µg/L	172,1	pmol/L
Lipoprotéines (HDL, LDL)	g/L	2,586	mmol/L
Prégnénolone	ng/mL	3,16	nmol/L
Progestérone	ng/mL	3,18	nmol/L
Prolactine	µg/L	43,478	pmol/L
Rénine	pg/mL	0,0237	pmol/L
SDHEA	ng/mL	2,722	nmol/L
Testostérone	µg/L	3,467	nmol/L
Thyroxine (T4)	µg/L	1,287	nmol/L
Thyroxine (T4)	pg/mL	1,287	pmol/L
Tri-iodothyronine (T3)	ng/dL	0,0154	nmol/L
Tri-iodothyronine (T3)	pg/mL	1,536	pmol/L
Triglycérides	g/L	1,142	mmol/L

1 µg/L = 1 ng/mL

1 pg/mL = 1 mg/L



Bibliographie

- [1] **Jayant SS, Gupta R, Agrawal K, Das L, Dutta P, Bhansali A.** Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones*. 1 mars 2021;20(1):197-205.
- [2] **Bentalha A, Zerkouni Y, El koraichi A, Ech Cherif El Kettani S.** Syndrome d'Allgrove : un challenge pour l'anesthésiste. *Anesthésie & Réanimation*. 1 janv 2019;5(1):46-8.
- [3] **Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC.** FAMILIAL GLUCOCORTICOID DEFICIENCY WITH ACHALASIA OF THE CARDIA AND DEFICIENT TEAR PRODUCTION. *The Lancet*. 17 juin 1978;311(8077):1284-6.
- [4] **Kelch RP, Kaplan SL, Biglieri EG, Daniels GH, Epstein CJ, Grumbach MM.** Hereditary adrenocortical unresponsiveness to adrenocorticotrophic hormone. *The Journal of Pediatrics*. 1 oct 1972;81(4):726-36.
- [5] **Mokni N, Younes S, Chebel S, Marzouk K, Huebner A, Ayadi A, et al.** Sclérose latérale amyotrophique et syndrome d'Allgrove chez deux familles. *JCC Open*. 31 déc 2013;1:49-53.
- [6] **Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, Grigor WG.** The « 4A » syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrima, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr*. janv 1995;154(1):18-23.
- [7] **AAAS Gene - GeneCards | AAAS Protein | AAAS Antibody [Internet].** [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AAAS>

- [8] **Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B.** <p>Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach</p> [Internet]. Vol. 10, Pediatric Health, Medicine and Therapeutics. Dove Press; 2019 [cité 13 janv 2021]. p. 99-106. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/triple-a-syndrome-Allgrove-syndrome-improving-outcomes-with-a-multidis-peer-reviewed-fulltext-article-PHMT>
- [9] **Moore PS, Couch RM, Perry YS, Shuckett EP, Winter JS.** Allgrove, syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity,, achalasia and alacrima. Clin E. Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrima.
- [10] **Lu C, Lee TA, Pan DH, Pereira EM, Zhou P.** CLINICAL COURSE OF A UNIQUE CASE OF ALLGROVE SYNDROME AND CHALLENGES OF HYPOGLYCEMIA MANAGEMENT. AACE Clin Case Rep. 15 août 2019;5(6):e357-61.
- [11] **Brooks B, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos S, et al.** Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005: Triple A syndrome. Clinical Genetics. 30 juin 2005;68(3):215-21.
- [12] **Kallabi F, Boudjella L, Tebaibia A, Kamoun H.** Étude génétique du Syndrome d'Allgrove dans la région du Maghreb : histoire de mutation majoritaire et effet fondateur. Annales d'Endocrinologie. 1 oct 2014;75(5):340.
- [13] **Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, Todorovic S, Mitrovic K, Koehler K, et al.** Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977–2008). Eur J Pediatr. nov 2010;169(11):1323-8.

- [14] **Hoelz A, Debler EW, Blobel G.** The Structure of the Nuclear Pore Complex. *Annu Rev Biochem.* 7 juill 2011;80(1):613-43.
- [15] **Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet M-H, Chaouachi B, et al.** Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet.* nov 2000;26(3):332-5.
- [16] **Smith TF, Gaitatzes C, Saxena K, Neer EJ.** The WD repeat: a common architecture for diverse functions. *Trends in Biochemical Sciences.* mai 1999;24(5):181-5.
- [17] **Peršić M, Prpić I, Huebner A, Severinski S.** Achalasia, Alacrima, Adrenal Insufficiency, and Autonomic Dysfunction: Double A, Triple A, or Quaternary A Syndrome?: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* oct 2001;33(4):503-4.
- [18] **Goizet C, Catargi B, Tison F, Tullio-Pelet A, Hadj-Rabia S, Pujol F, et al.** Progressive bulbospinal amyotrophy in Triple A syndrome with AAAS gene mutation. *Neurology.* 26 mars 2002;58(6):962-5.
- [19] **Sandrini F, Farmakidis C, Kirschner LS, Wu S-M, Tullio-Pelet A, Lyonnet S, et al.** Spectrum of Mutations of the AAAS Gene in Allgrove Syndrome: Lack of Mutations in Six Kindreds with Isolated Resistance to Corticotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 nov 2001;86(11):5433-7.
- [20] **Huebner A, Kaindl AM, Braun R, Handschug K.** NEW INSIGHTS INTO THE MOLECULAR BASIS OF THE TRIPLE A SYNDROME. *Endocrine Research.* janv 2002;28(4):733-9.

- [21] **Cronshaw JM, Krutchinsky AN, Zhang W, Chait BT, Matunis MJ.** Proteomic analysis of the mammalian nuclear pore complex. *Journal of Cell Biology*. 26 août 2002;158(5):915-27.
- [22] **Allen TD.** The nuclear pore complex. :9.
- [23] **Cronshaw JM, Matunis MJ.** The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 mai 2003;100(10):5823-7.
- [24] **Sheikh MM, Bittar K.** Allgrove Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560701/>
- [25] Alacrima: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 2 mars 2021 [cité 19 mai 2021]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1210539-overview>
- [26] **Carlson BM.** Special Senses—Vision and Hearing. In: *The Human Body* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 2 juin 2021]. p. 177-207. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042540000077>
- [27] **Machiele R, Lopez MJ, Czyz CN.** Anatomy, Head and Neck, Eye Lacrimal Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532914/>
- [28] **Gupta N, Farooqui JH, Agni M, Kumar A, Sharma M, Mathur U.** Alacrima, a rare cause of pediatric dry eye. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. juin 2018;22(3):233-5.

- [29] **Babu K, Murthy KR, Babu N, Ramesh S.** Triple A syndrome with ophthalmic manifestations in two siblings. *Indian Journal of Ophthalmology*. août 2007;55(4):304-6.
- [30] **Hamada S, Khan I, Denniston AK, Rauz S.** Childhood blepharokeratoconjunctivitis: characterising a severe phenotype in white adolescents. *Br J Ophthalmol*. juill 2012;96(7):949-55.
- [31] **Pflugfelder SC, Stern ME.** Biological functions of tear film. *Experimental Eye Research*. août 2020;197:108115.
- [32] **Örnek K, Atilla H, Zilelioğlu G.** Pediatric alacrima, achalasia, and mental retardation. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. août 2002;6(4):261-3.
- [33] **Aykut V, Elbay A, Çigdem Uçar I, Esen F, Durmus A, Karadag R, et al.** Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye*. avr 2018;32(4):763-7.
- [34] **Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet].** [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100012.html#retour_f001053
- [35] **Sonne J, Lopez-Ojeda W.** Neuroanatomy, Cranial Nerve. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470353/>
- [36] **McEachern W, Walz A, Dantuluri K, Dulek D, Betters K.** Case 3: Anisocoria in a 5-year old Girl. *Pediatrics in Review*. juill 2019;40(7):366-8.

- [37] **Payne WN, Barrett MJ.** Anisocoria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470384/>
- [38] **Brooks BP, Kleta R, Caruso RC, Stuart C, Ludlow J, Stratakis CA.** Triple-A syndrome with prominent ophthalmic features and a novel mutation in the AAASgene: a case report. *BMC Ophthalmol.* déc 2004;4(1):7.
- [39] **Rahi JS.** Examination of a Child with Visual Loss. *Community Eye Health.* 1998;11(27):36-8.
- [40] **Heidary G.** Visual Field Testing in Pediatric Patients. *J Pediatr Neurol.* 12 oct 2016;15(01):010-4.
- [41] **Alwohaib M, Schellini SA, Elkhamary SM, Al Shaikh O.** Isolated bilateral congenital lacrimal gland agenesis – Report of two cases. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(4):257-9.
- [42] **Tsilou E, Stratakis CA, Rubin BI, Hay BN, Patronas N, Kaiser-Kupfer MI.** Ophthalmic manifestations of Allgrove syndrome: report of a case: *Clinical Dysmorphology.* juill 2001;10(3):231-3.
- [43] **Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, Puzzolo D, Micali A, Pisani A, et al.** 4A syndrome: ocular surface investigation in an Italian young patient. *BMC Ophthalmology.* 8 déc 2014;14(1):155.
- [44] **Villanueva-Mendoza C, Martínez-Guzmán O, Rivera-Parra D, Zenteno JC.** Triple A or Allgrove Syndrome. A Case Report with Ophthalmic Abnormalities and a Novel Mutation in the AAAS Gene. *Ophthalmic Genetics.* janv 2009;30(1):45-9.
- [45] **Ophthalmologic Procedures** [Internet]. Clinical Gate. 2015 [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: <https://clinicalgate.com/ophthalmologic-procedures/>

- [46] **Chien K, Horng C, Huang Y, Hsieh Y, Wang C, Yang J, et al.** Effects of Lycium barbarum (goji berry) on dry eye disease in rats. *Molecular Medicine Reports*. 3 nov 2017;17.
- [47] **Taylor MJ, McCulloch DL.** Visual Evoked Potentials in Infants and Children: *Journal of Clinical Neurophysiology*. juill 1992;9(3):357-72.
- [48] Epomedicine. Schirmer's test [Internet]. Epomedicine. 2020 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://epomedicine.com/clinical-medicine/schirmers-test/>
- [49] **Brott NR, Ronquillo Y.** Schirmer Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559159/>
- [50] **Senchyna M, Wax MB.** Quantitative assessment of tear production: A review of methods and utility in dry eye drug discovery. *J Ocul Biol Dis Infor*. 16 juill 2008;1(1):1-6.
- [51] **Hughes GK, Miskiel KA.** Imaging of the Lacrimal Gland. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. déc 2006;27(6):476-91.
- [52] **Gao Y, Moonis G, Cunnane ME, Eisenberg RL.** Lacrimal Gland Masses. *American Journal of Roentgenology*. sept 2013;201(3):W371-81.
- [53] **Potvin R, Makari S, Rapuano CJ.** Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2 nov 2015;9:2039-47.
- [54] **Yadav P, Kumar D, Bohra GK, Garg MK.** Triple A syndrome (Allgrove syndrome) – A journey from clinical symptoms to a syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 5 janv 2020;9(5):2531.

- [55] **Dartt DA.** The lacrimal gland and dry-eye disease. In: Ocular Disease [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 21 mai 2021]. p. 105-13. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702029837000140>
- [56] **Herbaut A, Liang H, Denoyer A, Baudouin C, Labbé A.** Analyse du film lacrymal et évaluation de sa qualité optique : une revue de la littérature. *Journal Français d’Ophtalmologie*. mars 2019;42(3):226-43.
- [57] **Davidoff E, Friedman AH.** Congenital alacrima. *Survey of Ophthalmology*. sept 1977;22(2):113-9.
- [58] **Goldberg MF, Payne JW, Brunt PW.** Ophthalmologic Studies of Familial Dysautonomia: The Riley-Day Syndrome. *Archives of Ophthalmology*. 1 déc 1968;80(6):732-43.
- [59] **Corredor-Osorio R, Tovilla-Pomar JL, Tovilla-Canales JL.** Congenital upper eyelids ectropion in Down’s syndrome. *GMS Ophthalmol Cases* [Internet]. 3 févr 2017 [cité 17 mai 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296616/>
- [60] **Vivino FB.** Sjogren’s syndrome: Clinical aspects. *Clinical Immunology*. sept 2017;182:48-54.
- [61] **Flores-Climente V, Rozas-Muñoz E, Martínez-Grau A, Aucouturier F, Luna S, Baselga E.** Childhood ocular mucous membrane pemphigoid successfully treated with rituximab. *Pediatr Dermatol*. nov 2019;36(6):984-5.
- [62] **Gupta PK, Stevens MN, Kashyap N, Priestley Y.** Prevalence of Meibomian Gland Atrophy in a Pediatric Population. *Cornea*. avr 2018;37(4):426-30.
- [63] **Costa¹ DD, Duplat² CBS, Mariano² MMC, Nascimento³ BC, Maia² CC, Falcao⁴ AFP.** Orofacial manifestations of the Levy-Hollister syndrome. *Journal of Oral Diagnosis*. 2016;1(1):1-1.

- [64] **Evans AK, Licameli G, Brietzke S, Whittemore K, Kenna M.** Pediatric facial nerve paralysis: Patients, management and outcomes. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. nov 2005;69(11):1521-8.
- [65] **Congenital Corneal Anesthesia: Problems in Diagnosis | Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus [Internet].** [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/0191-3913-19900501-10>
- [66] **Mahadevan V.** Anatomy of the oesophagus. *Surgery (Oxford)*. nov 2020;38(11):677-82.
- [67] **Van Lennep M, van Wijk MP, Omari TIM, Benninga MA, Singendonk MMJ.** Clinical management of pediatric achalasia. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 3 avr 2018;12(4):391-404.
- [68] **Islam S.** Achalasia. *Seminars in Pediatric Surgery*. avr 2017;26(2):116-20.
- [69] **Rohof WOA, Bredenoord AJ.** Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep [Internet]*. 2017 [cité 14 juin 2021];19(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519653/>
- [70] **Chen A, Tafti D, Tuma F.** Barium Swallow. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493176/>
- [71] **Liacouras CA.** Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. déc 2003;37:S23.
- [72] **Dohil R, Hassall E.** Esophageal Stenosis in Children. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. avr 1998;8(2):369-90.

- [73] **Esposito C, Roberti A, Turrà F, Escolino M, Cerulo M, Settini A, et al.** Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review. *Pediatric Health Med Ther.* 23 janv 2015;6:1-8.
- [74] **Freilij H, Altcheh J.** Congenital Chagas' Disease: Diagnostic and Clinical Aspects. *Clinical Infectious Diseases.* 1 sept 1995;21(3):551-5.
- [75] **Mihai R.** Surgical Embryology and Anatomy of the Adrenal Glands. In: *Textbook of Endocrine Surgery* [Internet]. Elsevier; 2005 [cité 15 juin 2021]. p. 557-70. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780721601397500685>
- [76] **Pillai S, Debono M.** Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (Oxford).* déc 2020;38(12):763-78.
- [77] **Amin S, Raza ZA, Azfar NA, Nadeem M.** Addison's disease in a young child: A rare entity in children. *J Pak Assoc Dermatol.* 30 sept 2020;30(2):359-62.
- [78] **Casto C, Pepe G, Aversa T, Valenzise M, Wasniewska M.** Diagnostic difficulties of Addison's disease in children: a case report. *Atti della Accademia Peloritana dei Pericolanti - Classe di Scienze Medico-Biologiche.* 18 juin 2020;108(1):1-5.
- [79] **Park J, Didi M, Blair J.** The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* sept 2016;101(9):860-5.
- [80] **Bowden SA, Henry R.** Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies. *International Journal of Pediatrics.* 1 nov 2018;2018:e1739831.

- [81] **Hsieh S, White PC.** Presentation of Primary Adrenal Insufficiency in Childhood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2011;96(6):E925-8.
- [82] **Kirkgoz T, Guran T.** Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2018;32(4):397-424.
- [83] **Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP.** Adrenal insufficiency. *The Lancet*. juin 2014;383(9935):2152-67.
- [84] **Emmanuel M, Bokor BR.** Tanner Stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/>
- [85] Figure 1 | Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2018/1739831/fig1/>
- [86] **Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF,** for the Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal Insufficiency: Still a Cause of Morbidity and Death in Childhood. *PEDIATRICS*. 1 févr 2007;119(2):e484-94.
- [87] **Allen MJ, Sharma S.** Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/>
- [88] **Chao CS, Shi R-Z, Kumar RB, Aye T.** Salivary cortisol levels by tandem mass spectrometry during high dose ACTH stimulation test for adrenal insufficiency in children. *Endocrine*. janv 2020;67(1):190-7.

- [89] Pediatric Adrenal Insufficiency (Addison Disease) Workup: Approach Considerations, Electrolyte levels, Serum Cortisol Testing [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/919077-workup#c12>
- [90] **Minami H, Inoue H, Haji A, Isomoto H, Urabe S, Hashiguchi K, et al.** Per-oral endoscopic myotomy: Emerging indications and evolving techniques: Per-oral endoscopic myotomy. *Digestive Endoscopy*. janv 2015;27(2):175-81.
- [91] **Goyal A, Boro H, Khandelwal D, Khadgawat R.** ACTH Resistance Syndrome: An Experience of Three Cases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):843-7.
- [92] **Witchel SF.** Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. oct 2017;30(5):520-34.
- [93] **Abdu A, Kriss V, Bada H, Reynolds E.** Adrenal Hemorrhage in a Newborn. *Amer J Perinatol*. sept 2009;26(08):553-7.
- [94] Table 1 | Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2018/1739831/tab1/>
- [95] **Kimber J.** Allgrove or 4 « A » syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mai 2003;74(5):654-7.
- [96] **M E, R KBL.** NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF ALLGROVE SYNDROME. 1 janv 2004;7(3):225-7.
- [97] **De Freitas MRG, Orsini M, Prufer de Queiroz Campos Araújo A, Abraão Jr. LJ, Barbosa GM, França MC, et al.** Allgrove syndrome and motor neuron disease. *Neurol Int* [Internet]. 4 juill 2018 [cité 19 juin 2021];10(2).

- [98] **Vallet A-E, Verschueren A, Petiot P, Vandenberghe N, Nicolino M, Roman S, et al.** Neurological features in adult Triple-A (Allgrove) syndrome. *J Neurol.* janv 2012;259(1):39-46.
- [99] **Vahedi M, Fathi S, Allahbakhshi H.** Edentulous child with Allgrove syndrome: a rare case report. *Korean J Pediatr.* 18 nov 2016;59(11):456-9.
- [100] **Tong L, Petznick A, Lee SY, Tan J.** Assessment and Management of Dry Eye Patients for Non-Ophthalmic Healthcare Practitioners. *Proceedings of Singapore Healthcare.* mars 2012;21(1):15-22.
- [101] **Mataftsi A, Subbu RG, Jones S, Nischal KK.** The use of punctal plugs in children. *Br J Ophthalmol.* janv 2012;96(1):90-2.
- [102] **Calonge M.** The Treatment of Dry Eye. *Survey of Ophthalmology.* mars 2001;45:S227-39.
- [103] **Botella García J, Lázaro-Rodríguez V, de la Paz MF.** The use of topical cyclosporine A 0.05% as treatment for primary alacrimia in Allgrove syndrome. *European Journal of Ophthalmology.* 22 juill 2020;112067212094510.
- [104] **Kojima T, Dogru M, Kawashima M, Nakamura S, Tsubota K.** Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Progress in Retinal and Eye Research.* 1 sept 2020;78:100842.
- [105] **Gungor İ, Schor K, Rosenthal P, Jacobs DS.** The Boston Scleral Lens in the treatment of pediatric patients. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* juin 2008;12(3):263-7.

- [106] **Best A-L, Labetoulle M, Legrand M, M'garrech M, Barreau E, Rousseau A.** Les bouchons lacrymaux : indications, efficacité et tolérance. *Journal Français d'Ophthalmologie*. avr 2019;42(4):404-14.
- [107] **Kawakita T.** Regeneration of Lacrimal Gland Function to Maintain the Health of the Ocular Surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 nov 2018;59(14):DES169-73.
- [108] **Sheikh MM, Bittar K.** Allgrove Syndrome. *StatPearls* [Internet]. 15 août 2020 [cité 24 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/17375>
- [109] **Baali M, Belghmaidi S, Ahammou H, Belgadi S, Hajji I, Moutaouakil A.** Évaluation de la qualité de vie des patients équipés en verres scléraux à l'aide d'une version marocaine du NEI-VFQ 25. *Journal Français d'Ophthalmologie*. mars 2018;41(3):201-5.
- [110] **Keratoconjunctivitis Sicca - an overview | ScienceDirect Topics** [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/keratoconjunctivitis-sicca>
- [111] **Garzi A, Prestipino M, Rubino MS, Calabrò E.** Surgical VLS Therapy of Oesophageal Achalasia in Pediatric Age. *Transl Med UniSa*. 31 mai 2020;22:38-43.
- [112] **Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Hanna AM, Iqbal CW, Teh S, Moir CR.** Minimally invasive Heller's myotomy in children: safe and effective. *Journal of Pediatric Surgery*. mai 2009;44(5):909-11.
- [113] **An overview of achalasia cardia in children.** janv 2001 [cité 25 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.mjdrdypv.org/preprintarticle.asp?id=309337>

- [114] **Gutschow CA, Töx U, Leers J, Schäfer H, Prenzel KL, Hölscher AH.** Botox, dilation, or myotomy? Clinical outcome of interventional and surgical therapies for achalasia. *Langenbecks Arch Surg.* nov 2010;395(8):1093-9.
- [115] **Pal MR and P.** Management of achalasia in 2020: Per-oral endoscopic myotomy, Heller's or dilatation? *International Journal of Gastrointestinal Intervention.* 30 avr 2020;9(2):53-61.
- [116] **Zhong C, Tan S, Huang S, Peng Y, Lü M, Tang X.** Clinical outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia in children: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus.* 7 avr 2021;34(4):doaa112.
- [117] **Heddle R, Cock C.** Role of botulinum toxin injection in treatment of achalasia. *Annals of Esophagus* [Internet]. 25 sept 2020 [cité 25 juin 2021];3(0). Disponible sur: <https://aoe.amegroups.com/article/view/5438>
- [118] **Themes UFO.** Esophageal Achalasia [Internet]. *Abdominal Key.* 2016 [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <https://abdominalkey.com/esophageal-achalasia/>
- [119] **Kirkgoz T, Guran T.** Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* août 2018;32(4):397-424.
- [120] **Freeman R.** Autonomic peripheral neuropathy. *The Lancet.* avr 2005;365(9466):1259-70.
- [121] **Berrani H, Meskini T, Zerkaoui M, Merhni H, Ettair S, Sefiani A, et al.** Clinical and molecular report of c.1331 + 1G > A mutation of the AAAS gene in a Moroccan family with Allgrove syndrome: a case report. *BMC Pediatrics.* 4 juin 2018;18(1):184.
- [122] **Adams JT.** Clinical decision making and application of an active rehabilitation program for a person with the neuromuscular symptoms of

Allgrove syndrome: a case report. *Physiotherapy Theory and Practice*. 1 sept 2020;36(9):1035-42.

- [123] **Mazzone L, Postorino V, De Peppo L, Vassena L, Fatta L, Armando M, et al.** Longitudinal Neuropsychological Profile in a Patient with Triple A Syndrome. *Case Reports in Pediatrics*. 9 avr 2013;2013:e604921.
- [124] **Derrar R, Boutimzine N, Laghmari A, Alouane A, Daoudi R.** Alacrymie congénitale révélant un syndrome d'Allgrove: à propos de trois cas. *Pan Afr Med J [Internet]*. 14 avr 2015 [cité 14 mars 2021];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495791/>
- [125] **Guid_Couv_PCIE_Enf_Sain_FINAL_OK_27 dec17.pdf** [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: https://www.sante.gov.ma/Documents/2018/01/Guid_Couv_PCIE_Enf_Sain_FINAL_OK_27%20dec17.pdf
- [126] **perped_pap_2019.pdf** [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: https://pap-pediatrie.fr/sites/pap-pediatrie.fr/files/perped_pap_2019.pdf#page=30

Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ *Les médecins seront mes frères.*
- ❖ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ❖ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- ❖ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بالله.

و الله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 305

سنة : 2021

متلازمة الجروف (بخصوص 5 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة إيمان قاسمي

المزودة في 13 غشت 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الجروف - الألاكريميا - تعذر الارتخاء المريئي - قصور الغدة الكظرية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيد : أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد حسن أيت واعمر

أستاذ في طب الأطفال

رئيس

مشرف

عضو

عضو