



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 252/16

HYPERTENSION ARTÉRIELLE ENDOCRINE CHEZ L'ENFANT

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/12/2016

PAR

Mlle. EL IMAM Mariame

Née le 15/12/1989 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

HTA – SURRENALES – PHEOCHROMOCYTOME – CUSHING – CORTICOSURRENALOME

JURY

M. HIDA MUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de pédiatrie	
Mme . ABOURAZZAK SANA	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGES
Professeur de pédiatrie	
M. BOUBBOU MERIEM.....	
Professeur agrégé de radiologie	

PLAN

INTRODUCTION	10
MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
I. Type et lieu d'étude	14
II. Population étudiée	14
1. Critères d'inclusion	14
2. Critères d'exclusion	14
III. Recueil des données	14
RESULTATS	16
I. Observations	17
II. Épidémiologie	102
1. Le sexe	102
2. L'âge	102
3. Terrain génétique	103
4. L'origine géographique	104
III. Antécédents	105
1. Personnels	105
2. Familiaux	105
IV. Les données cliniques	106
1. Motifs de consultation	106
2. Délai de consultation	106
3. Signes fonctionnels	106
4. Signes physiques	107
V. Bilan étiologique	112
1. Bilan hormonal	112
a. Bloc enzymatique et Hyperandrogénie.....	112
b. Hypercorticisme.....	113
c. Bilan thyroïdien	114
d. FSH- LH	114

e. Dosage des catécholamines urinaires	115
2. Bilan radiologique	115
a. L'échographie abdomino-pelvienne :	115
b. TDM abdomino-pelvienne	116
c. L'échographie cervicale	116
d. TDM cérébrale	117
3. Holter tensionnel	117
4. Caryotype	117
VI. Bilan de retentissement	117
1. Bilan biologique.....	117
a. Ionogramme sanguin	117
b. Numération formule sanguine	117
c. Autres	118
2. L'électrocardiogramme	118
3. Bilan radiologique	118
a. L'échocardiographie	118
b. Fond d'œil	118
c. Radiographie osseuse du poignet gauche (âge osseux)	118
d. Radiographie thoracique	119
e. Génitographie	119
f. IRM pelvienne	119
VII. Bilan infectieux	120
VIII. Les étiologies de l'HTA endocrine	120
IX. Prise en charge thérapeutique	121
1. Traitement de la phase aigue	121
1. Traitement au long cours	121
2. Chirurgie	122
X. L'évolution	123

1. L'évolution immédiate	123
2. Le suivi	123
DISCUSSION	124
I. Généralités sur l'HTA de l'enfant	125
1. Définition de l'HTA de l'enfant.....	125
2. Epidémiologie.....	126
3. Valeurs normales de la tension artérielle.....	126
4. Mesure de la TA chez l'enfant	128
5. Système de détection	129
II. Conduite à tenir en pratique	130
1. Recommandation actuelles	130
2. Conduite à tenir en cas d'HTA limite	130
3. Conduite à tenir en cas d'HTA confirmée	130
III. Étiologies de l'HTA endocrine	130
A. HTA d'origine surrénalienne	131
1. Rappel anatomo-physiologique	131
1.1. Bases anatomiques et fonctionnelles de la glande surrénale	131
1.2. Physiologie des glandes surrénales	133
1.2.1. Physiologie de la corticosurrénale	134
1.2.2. Physiologie de la médullosurrénale	139
2. HTA corticosurrénalienne	142
2.1. Les hypercorticismes : syndrome de Cushing.	142
2.1.1. Épidémiologie :	143
2.1.2. Physiopathologie de l'HTA.....	143
2.1.3. Étiologies du syndrome de Cushing.....	145
2.1.4. Diagnostic positif de l'hypercorticisme	146
2.1.5. Diagnostic étiologique	149
2.2. Les hyperminéralocorticismes	160

2.2.1. Mécanisme de l'HTA par hyperminéralocorticisme.....	160
2.2.2. L'hyperaldostéronisme primaire	162
2.2.3. Autres causes d'HTA en rapport avec des anomalies du métabolisme des minéralocorticoïdes	171
2.3. Les anomalies de synthèse du cortisol	172
2.3.1. Déficit en 11 β -hydroxylase	173
2.3.2. Déficit en 17 α -hydroxylase	178
2.4 Formes héréditaires « monogéniques » d'HTA	181
2.4.1. Syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (syndrome d'Ulick)	181
2.4.2. Syndrome de Liddle	184
2.4.3. Syndrome de Gordon	184
2.4.4. Hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone	185
3. HTA médullosurrénalienne	188
3.1. Phéochromocytome.....	188
Radiographie pulmonaire	197
Echographie abdominale	197
La TDM	197
L'IRM.....	198
Scintigraphie à la MIBG.....	198
3.2. Neuroblastome	205
B. L'hyperthyroïdie	206
C. Syndrome de Turner	207
D. L'hypercalcémie	208
E. Acromegaly.....	208
IV. Conduite à tenir devant une HTA endocrine de l'enfant	210
1. Quand suspecter une HTA endocrine	210
2. Démarche diagnostic	211
CONCLUSION	216

RESUMES	219
Bibliographie	241

Abréviations :

A	: Adrénaline.
ACTH	: Adrenal Corticotrophine Hormone
ADP	: Adénopathie
AO	: âge osseux
ARA II	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
AV	: accident vasculaire cérébral
ANTCDS	: Antécédents
CC	: crise convulsive
CLU	: Cortisol libre urinaire
Cm	: Centimètres
CNC	: Carney Comple.
COMT	: Catéchol oxy-méthyl transférase
CSM	: Corticosurréalome
CRF	: Corticolibérine
CRH	: Corticotropin releasing hormone
CYP21	:21 hydroxylase
CYP11B1	:11 β -hydroxylase
DS	:Dérivation standard
DMU	: Dérivés méthoxylés urinaires
DMX	: dexaméthasone
DOC	: Désoxycorticostérone
ECG	: Électrocardiogramme
F	: Féminin

FSH	:Hormone folliculo–stimulante
GH	: Hormone de croissance
GIP	: Gastric inhibiting peptide
GMHN	: Goitre multihétéronodulaire
HAS	: Haute Autorité de Santé
HAP	: Hyperaldostéronisme primaire
Hb	: Hémoglobine
HC	: Hypercorticisme
HCG	: Hypochondre gauche
HSHC	: Hémisuccinate d'hydrocortisone
HTA	: Hypertension artérielle
I131	: Iode 131
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC	: Indice de masse corporelle.
LH	: luteinizing hormone
MAO	: Monoamine–oxydase
Men	: Multiple endocrine neoplasia
MIBG	: Méta–iodo–benzul–guanidine
Mm	: Millimètres
Na +	: Natrémie
NFS	: Numération formule sanguine
PL	: Ponction lombaire
PPNAD	: Primary pigmented nodular adrenocortical disease
PNDS	: Protocole national de diagnostic et de soins
PDC	: Produit de contraste

PTH	: Parathormone
S-DHEA	: Dehydroépiandrostérone sulfate
SRA	: Systeme rénine angiotensine
TA	: Tension artérielle
TDM	: Tomodensitométrie
TDM-TAP	: Tomodensitométrie thoraco abdominale
VHL	: Van Hippel Lindeau
VMA	: Acide vanyl mandélique
VN	: Valeur normale

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) endocrine est la conséquence d'un fonctionnement anormal, habituellement excessif, d'une glande endocrine. C'est une affection rare en pédiatrie, la prévalence globale des affections en cause est faible, et n'excède pas 1 à 8 % des causes de l'HTA chez l'enfant.

La plupart des HTA endocrines sont d'origine surrénalienne. Le cortex surrénal est composé de trois zones : la fasciculée qui sécrète du cortisol, la glomérulée qui sécrète l'aldostérone et la réticulée qui sécrète les androgènes. Une HTA peut être secondaire à une hypersécrétion de cortisol ou d'aldostérone. La médulla sécrète des catécholamines et une HTA peut être liée à une hypersécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par une tumeur surrénale, le phéochromocytome. Les paragangliomes fonctionnels sont des tumeurs de même origine embryologique et de sécrétion similaire qui se développent aux dépens des ganglions sympathiques le long du rachis. Enfin, une minorité d'HTA endocrines est liée à quelques causes non surrénales.

Le diagnostic est difficile du fait de l'absence de spécificité clinique et des difficultés d'interprétation des dosages hormonaux.

Ces pathologies nécessitent une prise en charge spécialisée et le plus souvent multidisciplinaire. Cependant, il existe une possibilité fréquente de guérison, à l'inverse de l'HTA essentielle.

La présente thèse, est une étude rétrospective de 6 cas suivis pour affection endocrine entraînant chez eux une HTA endocrine diagnostiqués au service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès, durant une période de 9 ans notifiée entre 2006 et 2015.

Les objectifs de notre travail sont :

- Décrire les différents signes cliniques et paracliniques de nos patients atteints d'HTA endocrine.

- Citer les situations devant lesquelles il faut suspecter une hta endocrine.
- Soulever des difficultés rencontrées pour la confirmation du diagnostic.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. TYPE ET LIEU D'ÉTUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive qui a concerné six patients des deux sexes, suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU Hassan II de FES, colligés sur une période de neuf ans, allant de l'année 2006 à l'année 2015.

II. POPULATION ÉTUDIÉE :

1. Critères d'inclusion :

Notre série est constituée des patients âgés de moins de 18 ans, chez qui on a posé le diagnostic de l'hypertension artérielle d'origine endocrinienne sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques.

Les patients sont adressés soit par les structures hospitalières, soit sont venus directement à la consultation d'endocrino-pédiatrie.

2. Critères d'exclusion :

On a exclu tous les malades ayant une hypertension artérielle d'étiologie autre que les causes endocriniennes.

III. RECUEIL DES DONNÉES :

Sur nos observations, on a précisé :

- Données épidémiologiques :
 - ✓ L'âge de l'enfant.
 - ✓ Le sexe.
 - ✓ L'origine de l'enfant.
 - ✓ La notion de consanguinité chez les parents.

- Données cliniques :

- ✓ Antécédents personnels de l'enfant .
- ✓ Antécédents familiaux notamment les cas similaires dans la fratrie et la famille .
- ✓ Le Motif de consultation.
- ✓ Signes fonctionnels.
- ✓ Signes généraux notamment la mesure de la TA .
- ✓ Signes physiques.
- ✓ Explorations paracliniques

Tous nos patients ont bénéficié :

- D'un bilan biologique.
 - D'un bilan radiologique.
 - D'autres explorations ont été indiquées en fonction du contexte.
- Délai et modalités du diagnostic
 - La prise en charge thérapeutique
 - Données évolutives de ces patients

RESULTATS

I. OBSERVATIONS :

Observation N°1 :

- Identité :

Il s'agit de l'enfant Amina, fille âgée de cinq ans, cadette d'une fratrie de trois, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 39 ans, femme au foyer, et d'un père âgé de 45 ans, journalier de profession, originaire et habitant la région de TISSA, de bas niveau socio-économique.

- Motif d'hospitalisation :

Obésité + Signes de virilisation.

- ATCD :

ATCD personnels :

Grossesse non suivie, de déroulement apparemment normal, menée à terme.

Accouchement non médicalisé par voie basse.

Poids à la naissance : eutrophique.

Période néonatale : sans particularité.

Bon développement psychomoteur.

Vaccinée selon le PNI.

Allaitement maternel pendant 2 ans.

Diversification à l'âge de 5 mois.

Pas de notion de prise médicamenteuse notamment pas de corticothérapie au long cours.

ATCD familiaux :

Père sourd muet.

Absence de tumeurs familiales

Pas de notion de stérilité familiale.

- **Histoire de la maladie :**

Remonte à deux mois avant la consultation, par la constatation par la maman d'une prise pondérale progressive prédominant au niveau de la face et au niveau du tronc, d'une hypertrichose, et d'un changement du timbre de la voix devenant rauque.

La symptomatologie s'est enrichie par l'apparition de céphalées intermittentes, sans notion de troubles visuels, ni de vomissements. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

Par ailleurs la maman rapporte la notion d'un syndrome polyuropolydipsique.

- **L'examen clinique :**

L'examen général :

Patiente consciente, en bon état général, conjonctives normo colorées :

Poids	Taille	IMC	TA	FC	FR	T°	BU
22kg	107cm	19.21kg/ m ²	160/95	95b/min	16 c/min	37.2°C	Négative
(+3DS)	(mDS)	(>au 97 ^e percentile	HTA menaçante recontrôlée				Diurèse : 5,31 cc/Kg/h.

Aspect cushingoïde associant une obésité facio-tronculaire de type androïde, amyotrophie au niveau des mollets, une érythrose faciale, un visage arrondi, bouffi avec comblement des creux sus claviculaire.

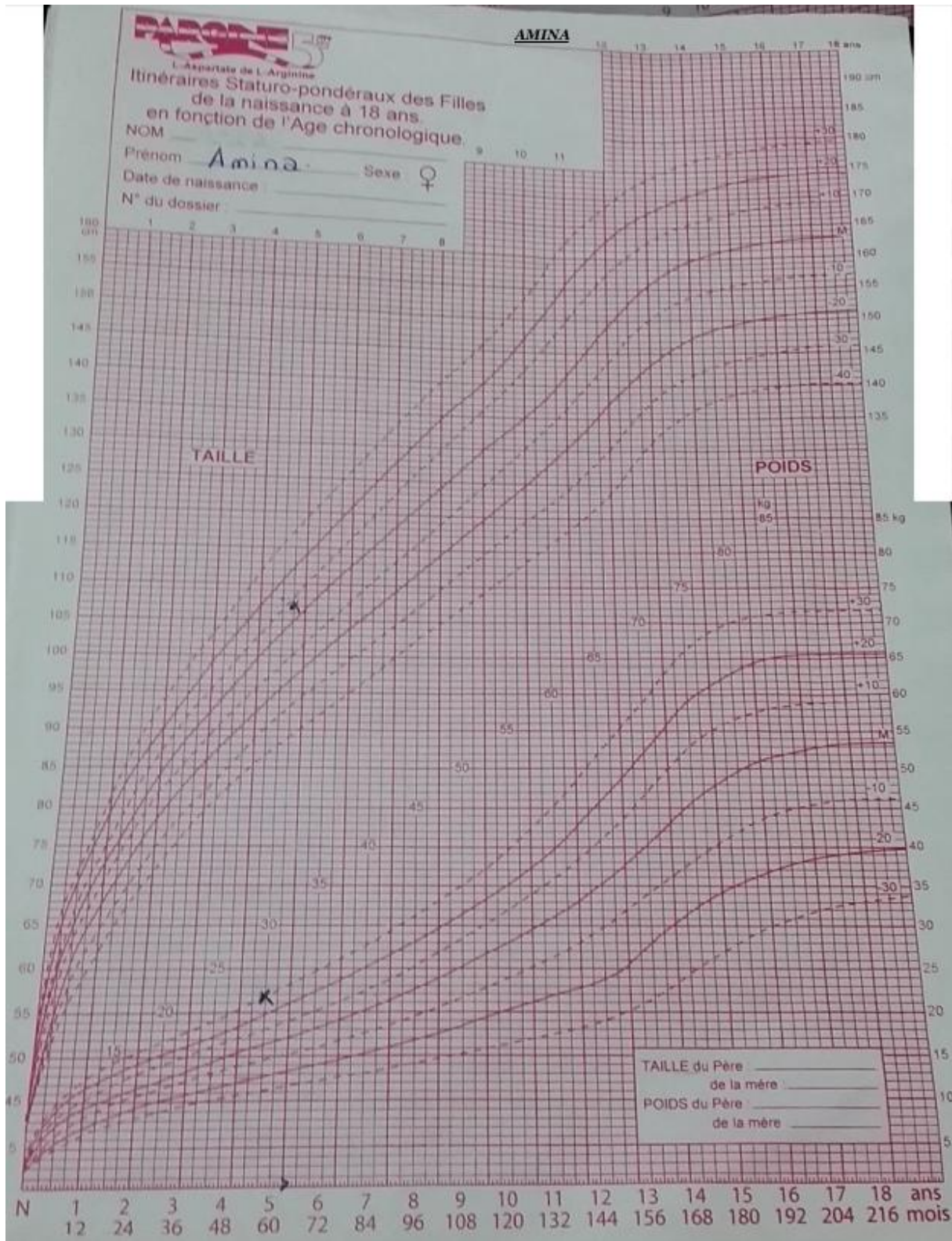


Figure 1 : Courbe de croissance d'AMINA



Image 3: Aspect d 'un faciés cushingoïde.



Image 4 : Hypertrichose au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

L'examen cutané :

Hypertrichose au niveau des membres supérieurs et inférieurs et au niveau du dos.

Acné au niveau du visage.

Absence d'atrophie cutanée.

Absence de vergetures (pourpres de disposition horizontale).

L'examen abdominal :

Abdomen souple, respire normalement.

Empatement au niveau de l'hypochondre gauche (HCG).

Pas HSMG.

L'examen cardio-vasculaire :

Pouls périphériques présents et symétriques, B1B2 bien perçus, systole diastole libre, absence de signes d'insuffisance cardiaque droite.

L'examen pleuro-pulmonaire :

Thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçus, pas de râles à l'auscultation pulmonaire.

L'examen neurologique :

Pas de déficit sensitivomoteur, absence d'amyotrophie musculaire, ROT présents et symétriques.

L'examen ORL :

Gorge propre, pas d'hypertrophie amygdalienne ou gingivale.

L'examen ostéo-articulaire :

Articulation libres.

Absence de signes de rachitisme.

L'examen des aires ganglionnaires : libres.

L'examen des OGE :

OGE de type féminin, pas d'hypertrophie clitoridienne.

Présence d'un duvet pubien.

Stade de TANNER : A₁ P₁ S₁.

• **Conclusion clinique** :

Patiente de 5 ans

Sans antécédent pathologique notable

Qui présente :

⇒ HTA menaçante

⇒ Obésité

⇒ Signes de virilisation : changement du timbre de la voix , hirsutisme, duvet pubien , acné .

⇒ Morphotype cushingoïde

• **Diagnostic à évoquer** :

Hypercorticisme ACTH indépendant (origine périphérique) :

- Corticosurréalome.
- Adénome surrénalien.

Hypercorticisme ACTH dépendant (origine centrale) :

- Origine hypophysaire : microadénome, macroadénome.

• **Examens paracliniques** :

⇒ **Bilan biologique** :

	Testostérone	S-DHA	FSH	LH	Œstradiol	Cortisol de base à 8h	Cortisol urinaire	ACTH	T4 L	T3 L	TSH us
	ng/ml	ng/ml	mUI/ml	mUI/ml	pg/ml	µg/dl	µg/24h	pg/ml	pmol/l	pmol/L	µUI/mL
	1,10	285	0,31	0,02	20	24.4	210	3,7	9	3,88	0,54
VN	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	<5	<1	< 35	14,2 ± 5,5	20-90	29 ± 9	8.6-25	3-8.5	0.35 - 4.94

Ionogramme sanguin :

Natrémie	137 meq/l
Kaliémie	2,5 meq /l
Urée	0,25 g/l
Créatininémie	6 mg/l
Glycémie	0,71 g/l.

NFS:

Hb	14.4 g/dl
VGM	80 mm ³
CCMH	32 %
Plq	366000 elts /mm ³
GB	12 690 elts /mm ³
PNN	⇒ 290/µl.

⇒ **Bilan radiologique :**

Echographie abdominale :

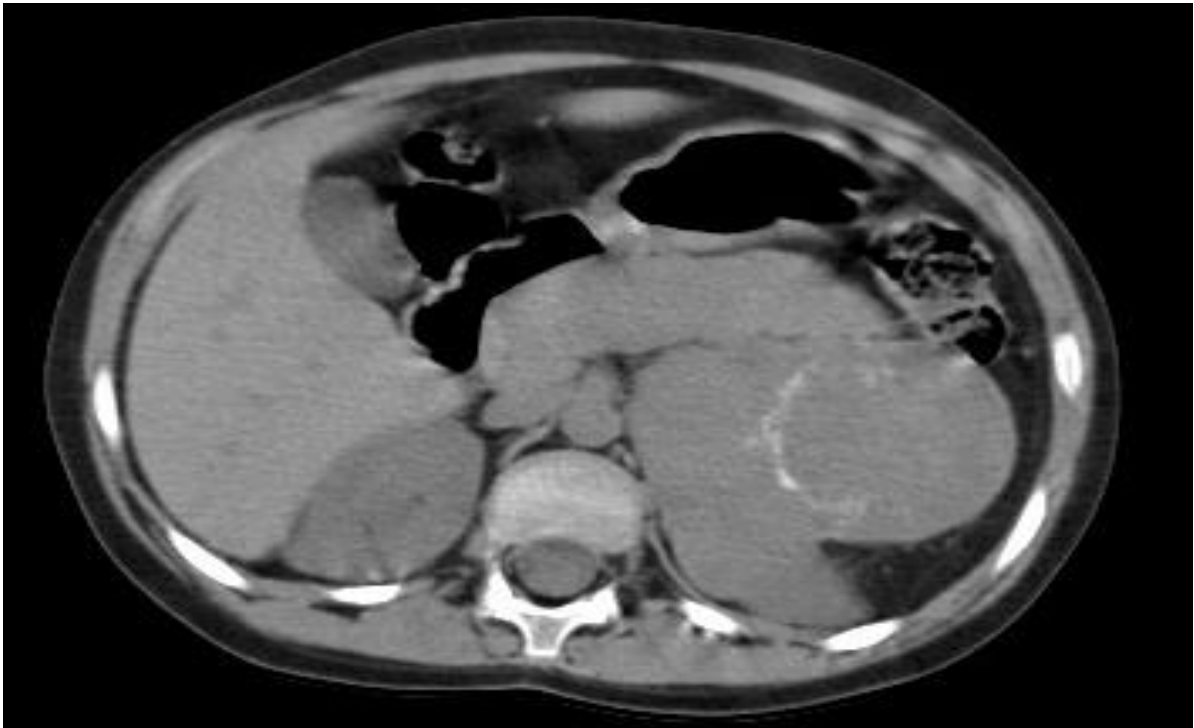
Loge surrénalienne gauche siège d'une formation tissulaire hypoéchogène multilobulée contenant des calcifications, discrètement vascularisée au doppler, mesurant 4,6 x 4 cm de diamètre.

La loge surrénalienne droite semble vide.

Scanner abdominal : 23/6/2015

Objective la présence d'une volumineuse masse mesurant 72 x 65x 65cm au niveau de la loge surrénalienne gauche, de contours lobulés bien limitée, de densité tissulaire contenant des calcifications fines, rehaussées de façon hétérogène après contraste délimitant des zones de nécrose, et traversée par des vaisseaux, semblant envahir le pole supérieur rénal homolatéral et venant au contact de l'aorte, pilier diaphragmatique de la queue du pancréas ainsi que la face hilare splénique sans liseré graisseux de séparation.

A



B :

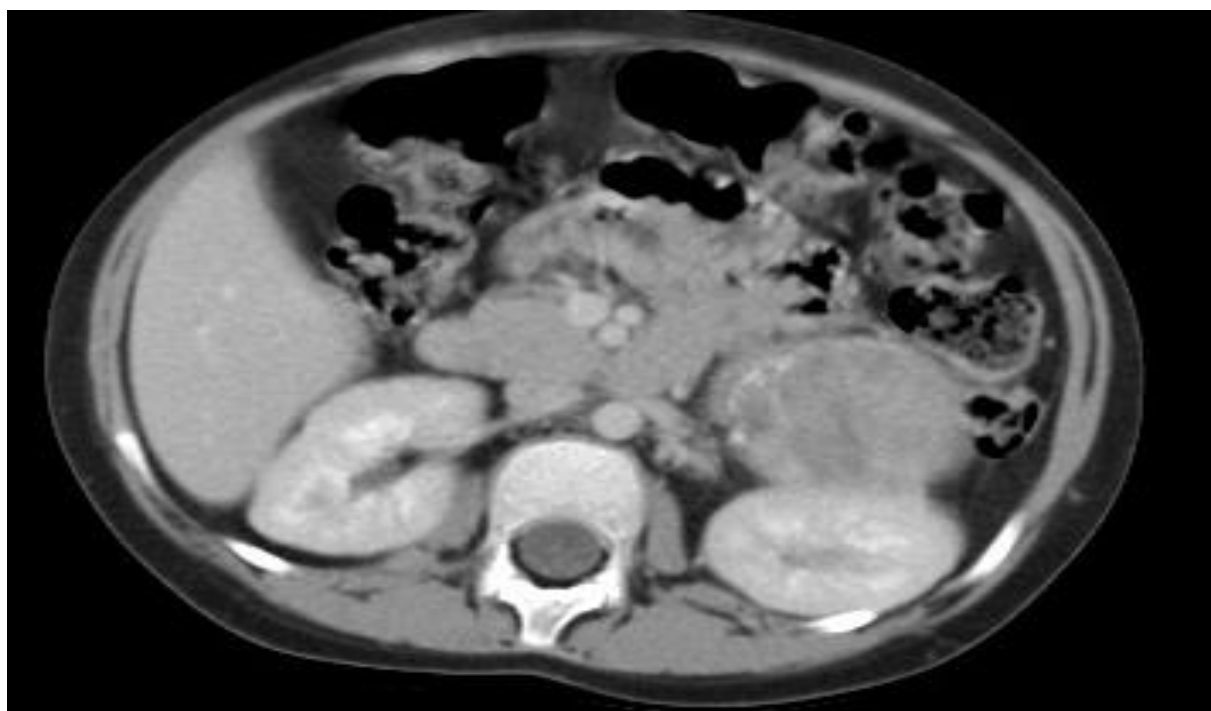


Figure 5 : Scanner d'AMINA en coupe transversale montrant une masse surrénalienne gauche (service de radiologie CHU HASSAN II).

A : scanner non injecté.

B : scanner injecté.

Scanner thoracique :

Absence de signes d'extension à distance.

Radiographie du poignet :

L'âge osseux correspond à 2 ans et demi selon l'atlas de Grelich et Pyle.



Figure 6 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux retardé par rapport à l'âge chronologique, AO=2 ans et demi, AC=5 ans (service de radiologie CHU HASSAN II).

Échographie cardiaque :

Hypertrophie ventriculaire gauche modérée avec une PP à 7 mm, bonne fonction VG.

- Exploration fonctionnelle :

Holter tensionnel :

HTA sévère avec des pics à 20 mmHg.

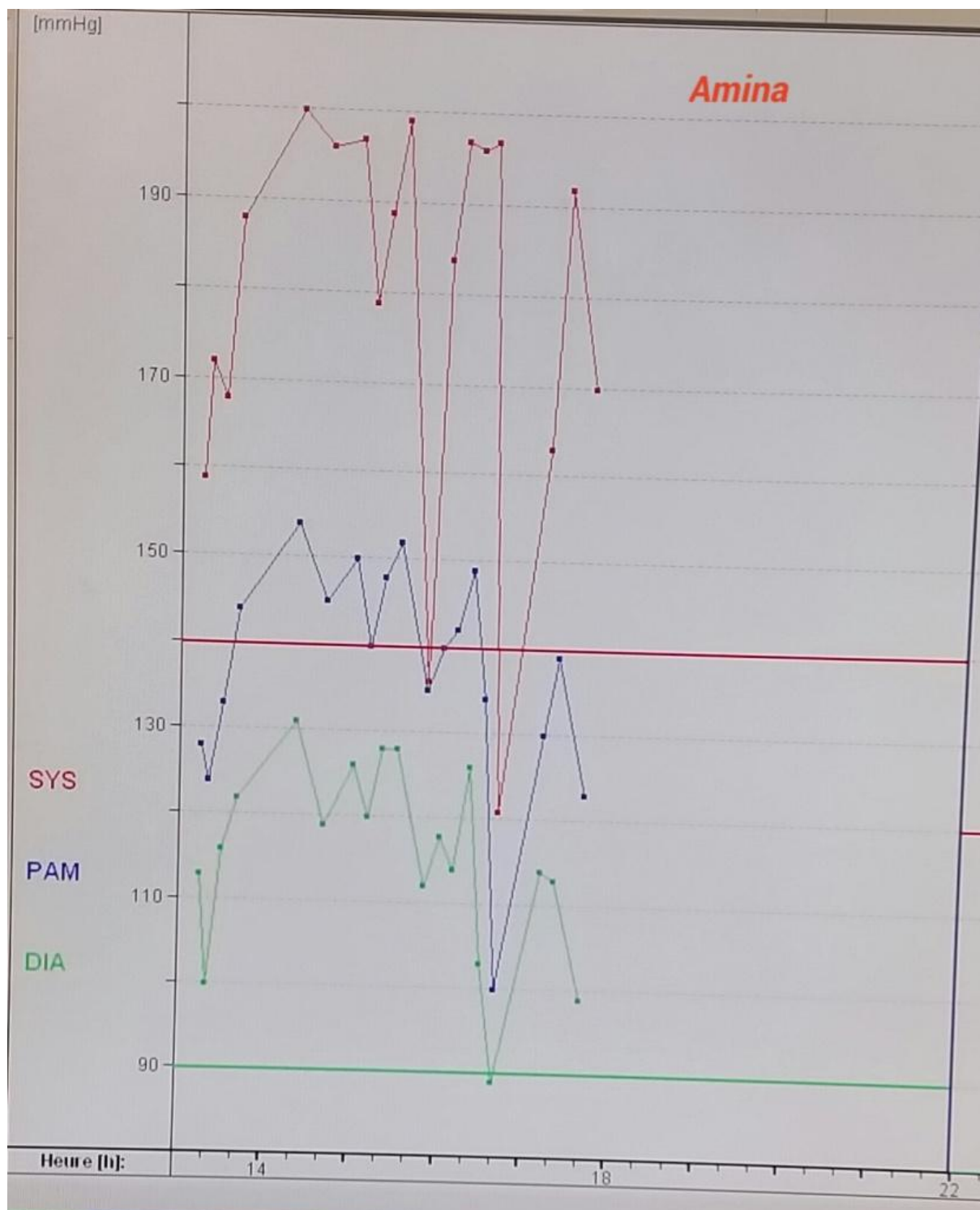


Figure 7 : Holter tensionnel d'AMINA montrant des pics hypertensifs à 200 mmHg .

- **Conclusion :**

Patiente de 5 ans

Sans antécédent pathologique notable

Qui présente sur le plan clinique

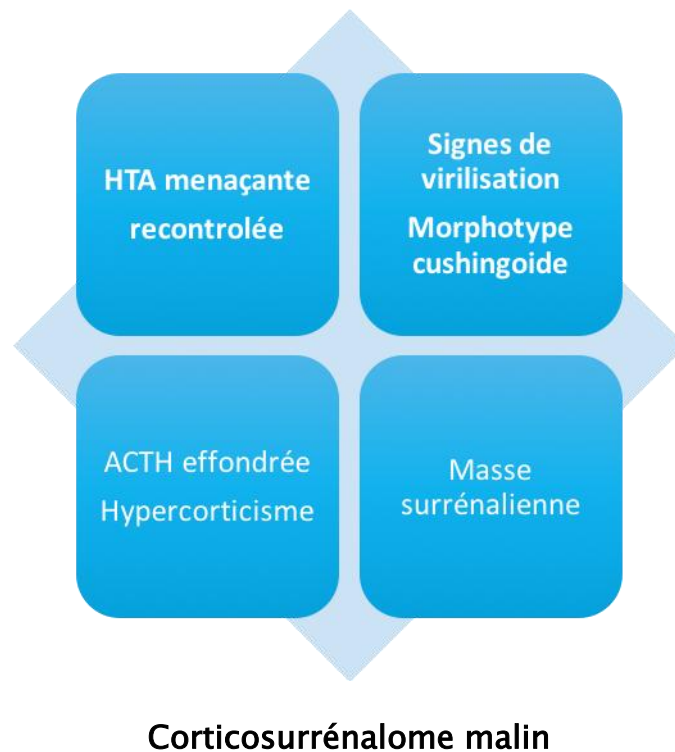
- ⇒ HTA menaçante
- ⇒ Obésité
- ⇒ Signes de virilisation
- ⇒ Morphotype cushingoïde

Sur le plan radiologique :

- ⇒ Echographie : masse hypoéchogène multilobulée contenant des calcifications, discrètement vascularisée au doppler
- ⇒ TDM en faveur d'une volumineuse masse au niveau de la loge surrénalienne gauche.

Sur le plan biologique :

ACTH effondrée avec un hypercorticisme non freiné par la dexaméthasone



Pour confirmer le diagnostic une preuve histologique s'impose.

- **Conduite à tenir thérapeutique :**

Traitement médical :

La patiente a été mise sous :

Inhibiteur calcique (AMEP® : 5mg 1cp/J+ Aldactone 1 cp/j)

Traitement chirurgical :

La patiente est proposée pour une intervention chirurgicale après une stabilisation clinique.

Une exérèse chirurgicale par voie coelioscopique a été réalisée, emportant la masse surrénalienne gauche qui présente un bord friable par rapport au diaphragme. L'exploration per-opératoire n'a pas objectivé de métastase.

L'étude anatomo-pathologique :

L'étude anatomopathologique ainsi que le profil immuno-histochimique répondent à une tumeur endocrine corticosurrénalienne présentant 7 critères de malignité selon le score de WEISSE, ce qui confirme le diagnostic de corticosurréalome malin.

• Évolution immédiate

Les suites post opératoires sont simples.

Après une bonne stabilisation sur le plan clinique, la patiente est adressée au service.

Sur le plan clinique :

Normalisation des chiffres tensionnels, régression du syndrome de cushing clinique.

Sur le plan biologique : bilan du 25/5/2015 :

Baisse des chiffres hormonaux

S dhea 6.3 ng/ml LH : 0.02 mUI/ml

⇒ Testostérone < à 0.45 ng/ml

⇒ Cortisol 8h à 8ug/dl

• Le suivi :

Le suivi en consultation d'endocrinologie pédiatrique est régulier.

Deux mois par la suite, la patiente a présenté des douleurs abdominales intenses, une augmentation du volume abdominal et réapparition du syndrome de Cushing.

Sur le plan clinique :▪ **Examen général :**

FR à 19 cycles/min, FC à 96 battements/min, HTA limite à 120/70 mm Hg, apyrétique

▪ **Examen abdominal :**

Trouve un abdomen distendu, présence d'une cicatrice de cœlioscopie et une masse au niveau de l'hypochondre gauche d'environ 5 cm.

⇒ **Sur le plan biologique**

Bilan du 4/8/2015 : Cortisol à 8H00 : 22.6 µg/dl

S-DHA élevée : 315,2ng/ml

NFS :

Hb	9.3 g/dl
VGM	68 mm³
CCMH	34 %
Plq	267 000 elts /mm³
GB	9 770 elts /mm³
PNN	7 940/µ

Ionogramme :

Natrémie	129 meq/l
Kaliémie	4,1 meq /l
Calcémie	110meq/l
Urée	0,34 g/l
Créatininémie	6 mg/l
Glycémie	0,91 g/l
LDH	931UI/l
Acide urique	34mg/l

⇒ **Exploration fonctionnelle :****Holter tensionnel de contrôle :**

Tension artérielle varie entre 120-90 mm Hg pour la pression systolique et 100-50 mm Hg pour la pression diastolique⇒HTA contrôlée

⇒ **Bilan radiologique :**

Radiographie du thorax :

Opacités micronodulaires diffuses.

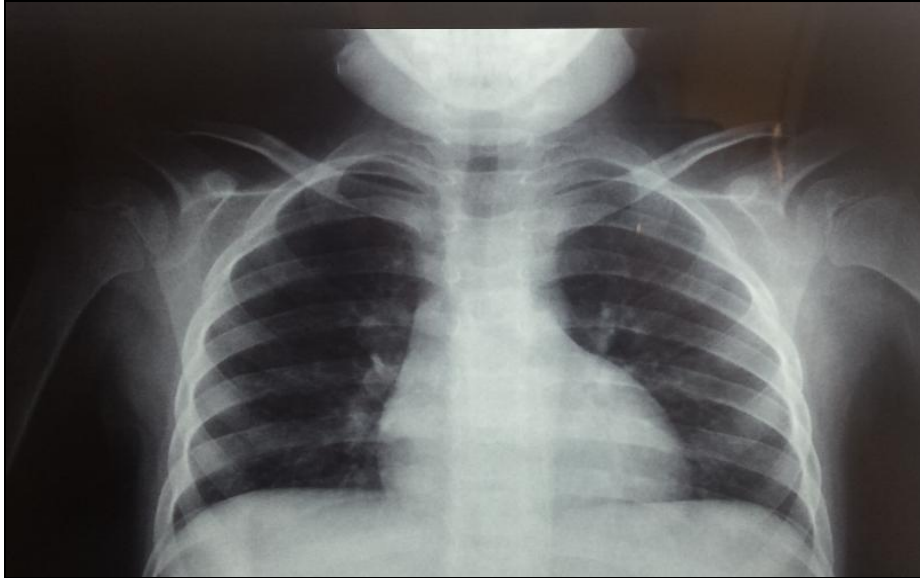


Figure 8 : Radiographie thoracique de face de AMINA (service de radiologie CHU HASSAN II).

Echographie abdominale :

Volumineuse masse de la loge rénale gauche.

Multiples adénopathies intra péritonéales infra et centrimétriques.

Epanchement intra péritonéal de faible abondance.

Scanner Thoraco-Abdomino-pelvien : 26/10/2015

Récidive du processus tumoral de la loge surrénalienne gauche, semblant envahir le pôle supérieur rénal homolatéral, venant au contact de la région fundique de l'estomac, de la face hilare splénique, du corps et de la queue du pancréas, ainsi que du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure sans liseré graisseux de séparation.

Apparition de plusieurs masses de carcinose péritonéale, dont la plus volumineuse est au niveau de la fosse iliaque gauche.

Apparition de micronodules parenchymateux diffus.

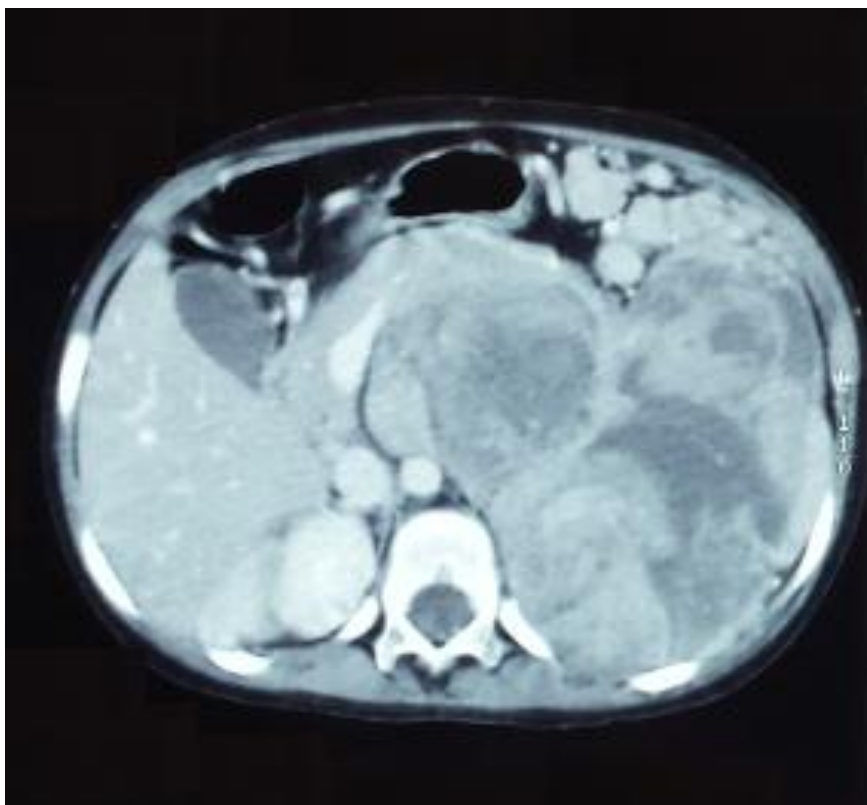


Figure 9 : TDM d' AMINA en coupe transversale montrant une récurrence tumorale (service de radiologie CHU HASSAN II).

La patiente est adressée en oncologie pédiatrique pour cure de chimiothérapie à base de cisplatine + adriamycine reçue entre le 12/11/2015 au 13/11/2015.

Deuxième cure était prévue le 2/12/2015.

Elle est décédée dans les suites de la première chimiothérapie à son domicile le 17/11/2015.

Observation N°2:**• Identité :**

Il s'agit de l'enfant MOHAMED, âgé de deux ans, cadet d'une fratrie de quatre, issu d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré, d'une mère âgée de 44 ans, femme au foyer, et d'un père âgé de 46 ans, sans profession, originaire et habitant SEFROU, de bas niveau socio-économique.

• Motif d'hospitalisation :

Gêne respiratoire.

• Antécédents :**Personnels :**

Grossesse non suivie, menée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé, avec bonne adaptation à la vie extra-utérine.

Poids à la naissance : eutrophique.

Période néonatale : notion de cyanose et fatigabilité aux moments des tétés.

Développement psychomoteur : tenue de la tête à trois mois, position assise à six mois, marche à un an.

Statut vaccinal : vaccination n'est pas à jour

Alimentation :

- Allaitement : mixte pendant 1 an et 6 mois.
- Diversification : à l'âge de 6 mois.

Infections respiratoires à répétition depuis le bas âge.

Familiaux :

Pas de cas similaire dans la famille.

Deux décès dans la fratrie (2 garçons dans un contexte de fièvre).

- **Histoire de la maladie :**

Remonte à trois semaines avant son admission par l'installation d'une symptomatologie respiratoire faite d'une toux avec gêne respiratoire, évoluant dans un contexte de fièvre. La famille a consulté initialement à l'hôpital de Séfrou avec réalisation d'un bilan biologique et radiologique, et prescription d'un traitement à base d'antibiotique et d'antipyrétique.

Devant l'aggravation de la symptomatologie, le patient a été adressé aux urgences pédiatriques du CHU de Fès pour complément de prise en charge.

Par ailleurs, la famille rapporte la notion d'un développement anormal de la verge à l'âge 14 mois (jamais rapporté, ni examiné).

- **Examen clinique :**

L'examen général :

Patient conscient, polypnéique.

Poids	Taille	IMC	TA	FC	FR	T°	SaO ₂	PC
20kg	96cm	21.7/ m ²	170/85	92bat/min	36 cycles/min	37 °C	97%,	51 cm
+3DS	+3DS	>au 97 ^e percentile	HTA menaçante Recontrôlée					mDS

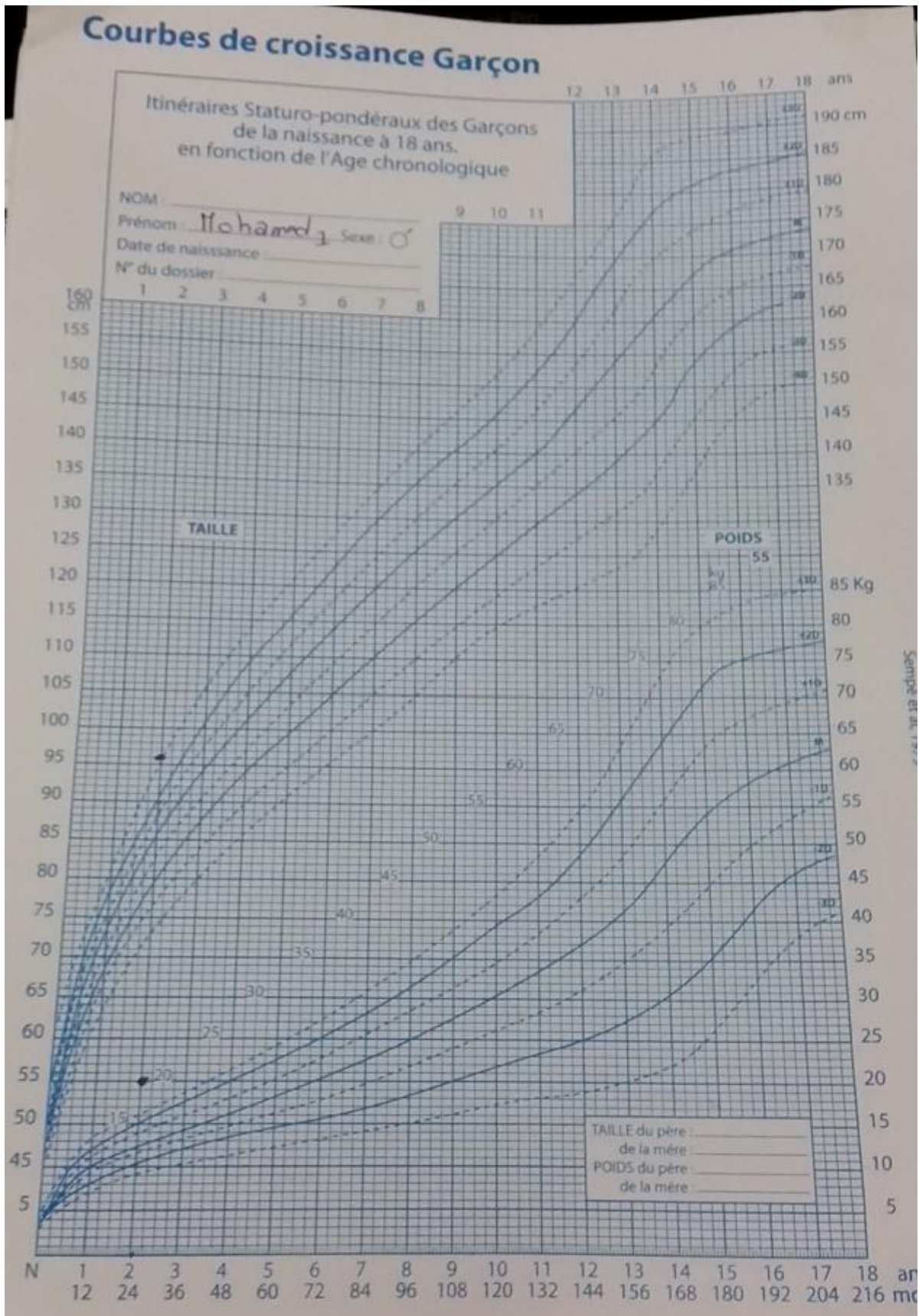


Figure 10 : Courbe de croissance de Mohamed

L'examen pleuro-pulmonaire :

- Signes de lutte respiratoire : tirage intercostal, balancement thoraco-abdominal.
- Polypnée, FR : 26 c/min, SaO₂ : 97%.
- Thorax déformé en coup de hache (sans notion de traumatisme)
- VV transmises, MV perçus, râles bronchiques à l'auscultation pulmonaire.

L'examen cardio-vasculaire :

Pouls périphériques présents et symétriques, B1B2 bien perçus, systole diastole libres.

L'examen abdominal :

- Abdomen souple.
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, pas de masse palpable.
- Pas de matité.

L'examen cutanéomuqueux :

Hyperpigmentation mamelonnaire.



Image 11: Hyperpigmentation mamelonnaire.

L'examen des OGE :

- Pas de pilosité pubienne.

- Verge mesurant 8,5 cm.
- Testicule < 2,5 cm
- Hyperpigmentation du scrotum.
- Gonades d'aspect infantile.
- Pas d'hypospadias.
- Stade de TANNER : A1P1 G1.



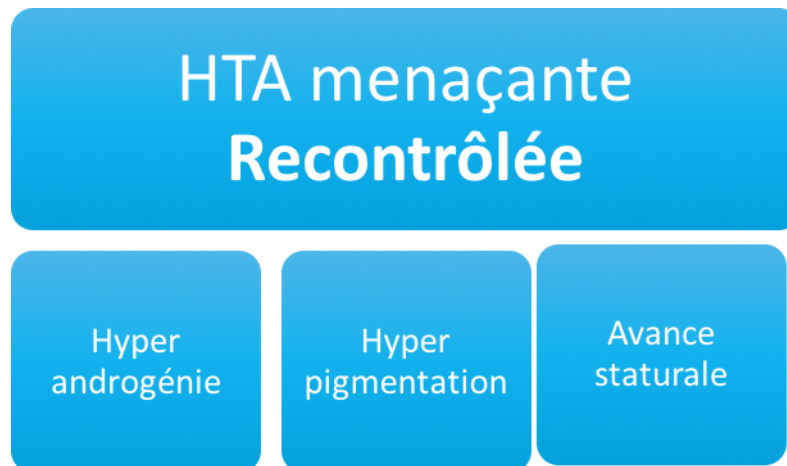
Image 12 : une verge hyper développée et hyperpigmentée.

- **Conclusion clinique :**

- ⇒ 2 ans
- ⇒ Antécédents de décès dans la fratrie
- ⇒ Admis pour prise en charge d'une détresse respiratoire.
- ⇒ L'examen clinique objective :

- ✓ HTA menaçante à 170/85 mm Hg
- ✓ Une polypnée, des signes de lutte respiratoire , un thorax déformé en coup de hache et des râles bronchiques à l'auscultation pulmonaire
- ✓ Une avance staturo-pondérale de +3DS avec un IMC > à 97^e percentile
- ✓ Une puberté précoce de découverte fortuite à type d'hyperpigmentation du scrotum, et une verge développée mesurant 8,5 cm (Stade P1G1 de Tanner).

- **Au total :**



- **Diagnostic à évoquer :**

- ✓ Pseudo Puberté précoce périphérique par Déficit en 11 β hydroxylase.
- ✓ Tumeur surrénalienne : l' hyperpigmentation n'est pas en faveur
- ✓ Testotoxicose

- **Examens paracliniques :**

⇒ **Bilan biologique :**

- **Bilan hormonal**

	Testostérone	FSH	LH	Cortisol	ACTH	17-OHP	DOC
	ng/ml	mUI/ ml	mUI/ml	μ g/dl	pg/ml	ng/ml	pg /mL
	8.87	0,05	0,01	6.8	102.2	3.73	6534
V	0,07	<5	<1	14,2 \pm 5,5	29 \pm 9	1,2- 2,7	40-200
N	\pm 0,03						

Ionogramme sanguin :

Natrémie	141 meq/l
Kaliémie	2.1 meq /l
Urée	0,09 g/l
Créatininémie	8 mg/l
Glycémie	0,98 g/l.

NFS .:

Hb	9.2 g/dl
VGM	63mm3
CCMH	32 .1%
Plq	551000 elts /mm
GB	15320 elts /mm3

⇒ **Caryotype** : 46XY.

⇒ **Bilan radiologique** :

✓ **Echographie cardiaque** :

Cardiomyopathie hypertrophique secondaire à l'HTA.

✓ **Radiographie thoracique de face** :

Foyer pulmonaire para cardiaque droit.

✓ **Radiographie du poignet gauche** :

Estimation de l'âge osseux à 6 ans selon Greulich et Pyle

Age chronologique 2 ans.

✓ **Echographie abdomino-pelvienne** :

Pas d'hypertrophie surrénalienne

⇒ **Explorations fonctionnelles** :

✓ **Holter tensionnel**

Profil d'HTA confirmé avec des pics allant jusqu'à 170 mm Hg.

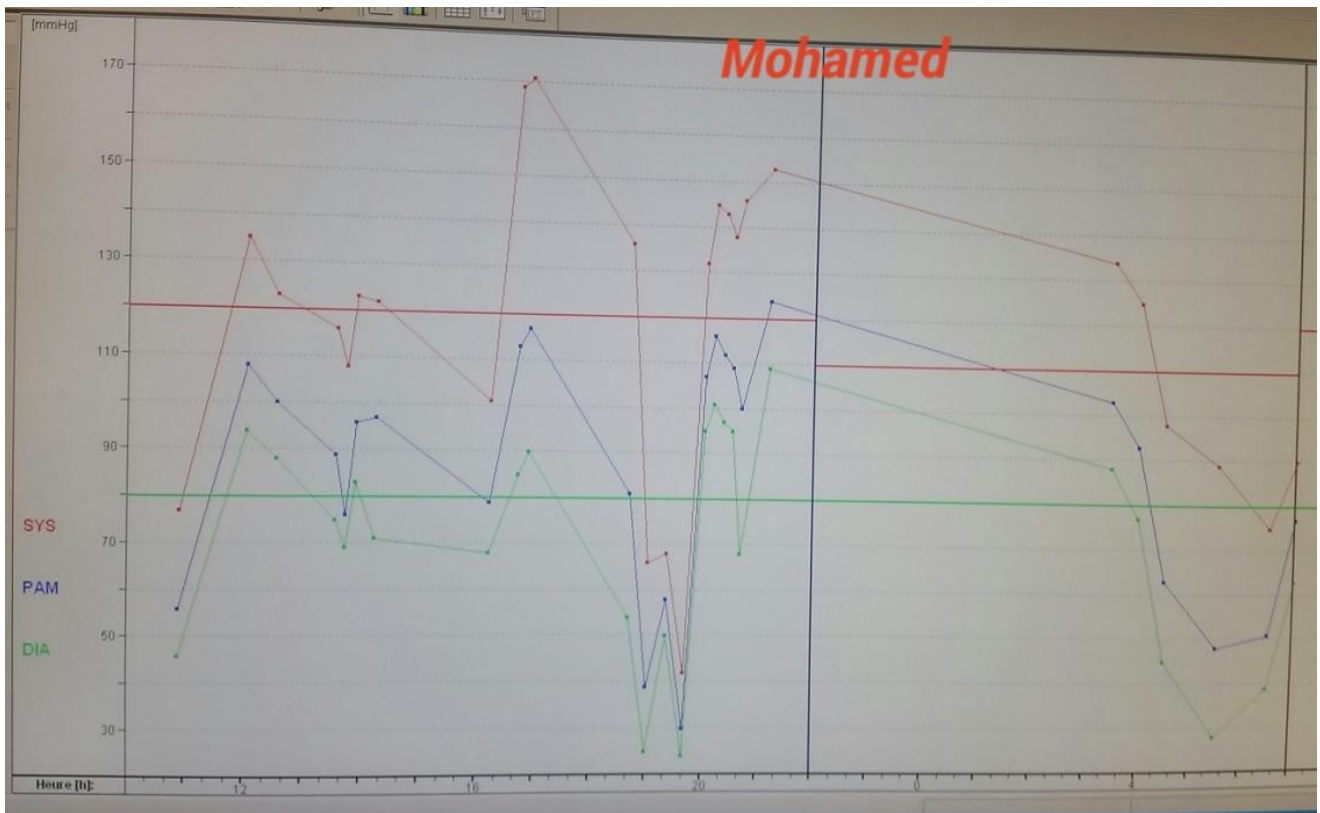
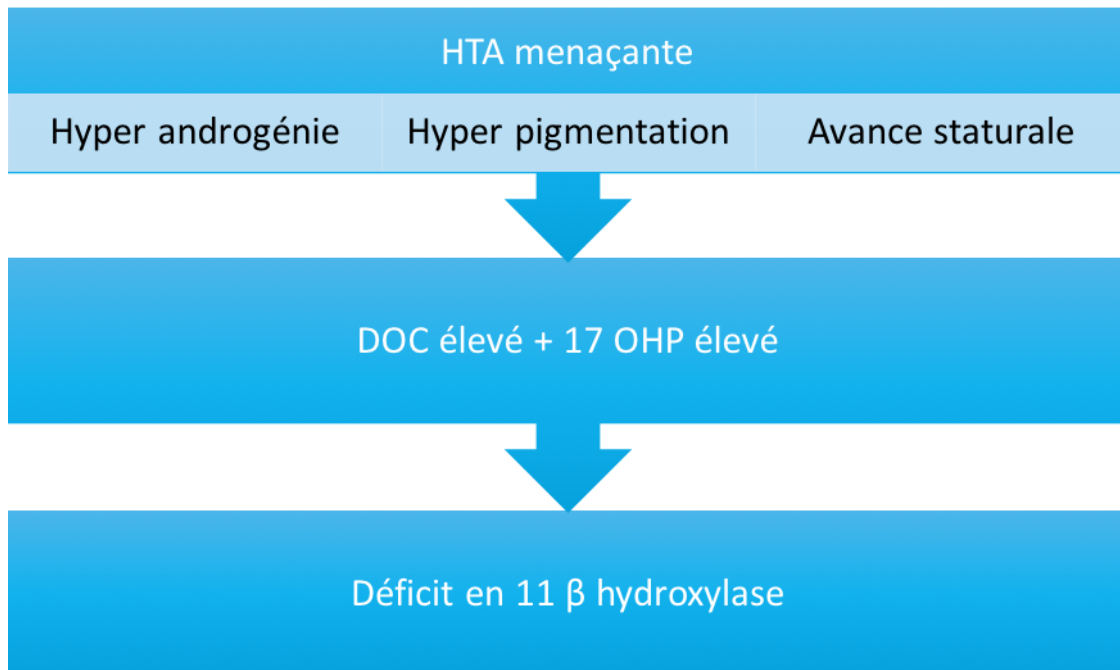


Figure 13 : Holter tensionnel de Mohamed montrant des pics de la PAS à 170 mmHg .

- **Conclusion :**



- **CAT thérapeutique : Mettre le patient sous :**

- Hydrocortisone : Protocole : 15 mg /m²/jour
- Poids=15 Kg, Surface cutanée= (4 x P) + 7/P+90= 0.63 m²
- Soit alors 1 cp de 10 mg par jour.
- LOXEN® 20mg : ½ cp (3 fois/jour).
- NORMATENS® 50mg :

- **Evolution immédiate et suivi :**

L'évolution immédiate est favorable avec une amélioration clinique et une stabilisation de la tension artérielle à des chiffres normaux.

Le suivi au long cours est irrégulier, marqué par une mauvaise observance thérapeutique, le patient a été hospitalisé à trois reprises pour des crises d'insuffisance surrénalienne suite à l'arrêt du traitement.

Un Holter tensionnel de contrôle fait le 15/1/2015 objective :

Profil d'Hta confirmé avec des pics allant jusqu'à 170

Plus de 50 % des chiffres tensionnels sont supérieurs à 12 mmhg

Plus de 45 % des chiffres diastoliques sont supérieurs au seuil de 80 mmhg .

Le patient s'est présenté en consultation d'endocrino-pédiatrie le 3/3/2016

L'examen clinique a objectivé un poids à 19 ,5(+2DS) une taille à 106 cm (+1DS)

HTA mal contrôlée à 150/75.

Sur le plan thérapeutique :

Hydrocortisone 10 mg 1/2 cp à 8h + 1/2 cp à 20h

Loxen 20 mg 1/2 cp *3/jr et Normotens 50mg 1/4 *2/jr "

Observation N°3 :**• Identité :**

Il s'agit de l'enfant FATIMA ZAHRA, fille de neuf ans, aînée d'une fratrie de deux, issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, d'une mère de 35 ans femme au foyer et d'un père de 43 ans, journalier de profession, originaire et habitant Meknès, scolarisée en 3^{ème} année de l'enseignement fondamental.

• Motif d'hospitalisation :

Douleur abdominale

• Antécédents :**Personnels :**

Grossesse non suivie, menée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé.

Poids à la naissance : non précisé

Bon développement psychomoteur.

Vaccinée selon le PNI.

Suivie depuis l'âge de 1 mois pour un problème surrénalien non documenté_mise sous hydrocortisone, avec mauvaise observance thérapeutique.

Pas de notion de traumatisme ou d'infection récente.

Jamais opérée.

Familiaux :

Pas de cas similaire dans la famille.

• Histoire de la maladie :

Remonte à 1 mois et demi avant son admission par l'apparition des céphalées (suite à un arrêt de l'hydrocortisone) qui répondaient initialement au traitement par le paracétamol. Vingt jours après, le tableau clinique s'est aggravé par des céphalées

intenses, des douleurs abdominales, des vomissements et un ictère cutanéomuqueux sans trouble du transit, évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée.

La patiente a consulté initialement à Meknès puis fut référée dans notre service pour complément de prise en charge.

- **Examen clinique :**

- ⇒ **L'examen général :**

Patiente agitée, subictère conjonctival ; une déshydratation modérée estimée à 10 %. Une rauçité de la voix.

Poids	Taille	IMC	TA	FC	FR	T°
30kg	145cm	14.26kg/ m ²	230/100 mmHg	120b/mi n	16 cycles/min	38°C
+1DS	+3DS	10 ^e - 25 ^e percentile	HTA menaçante recontrôlée			

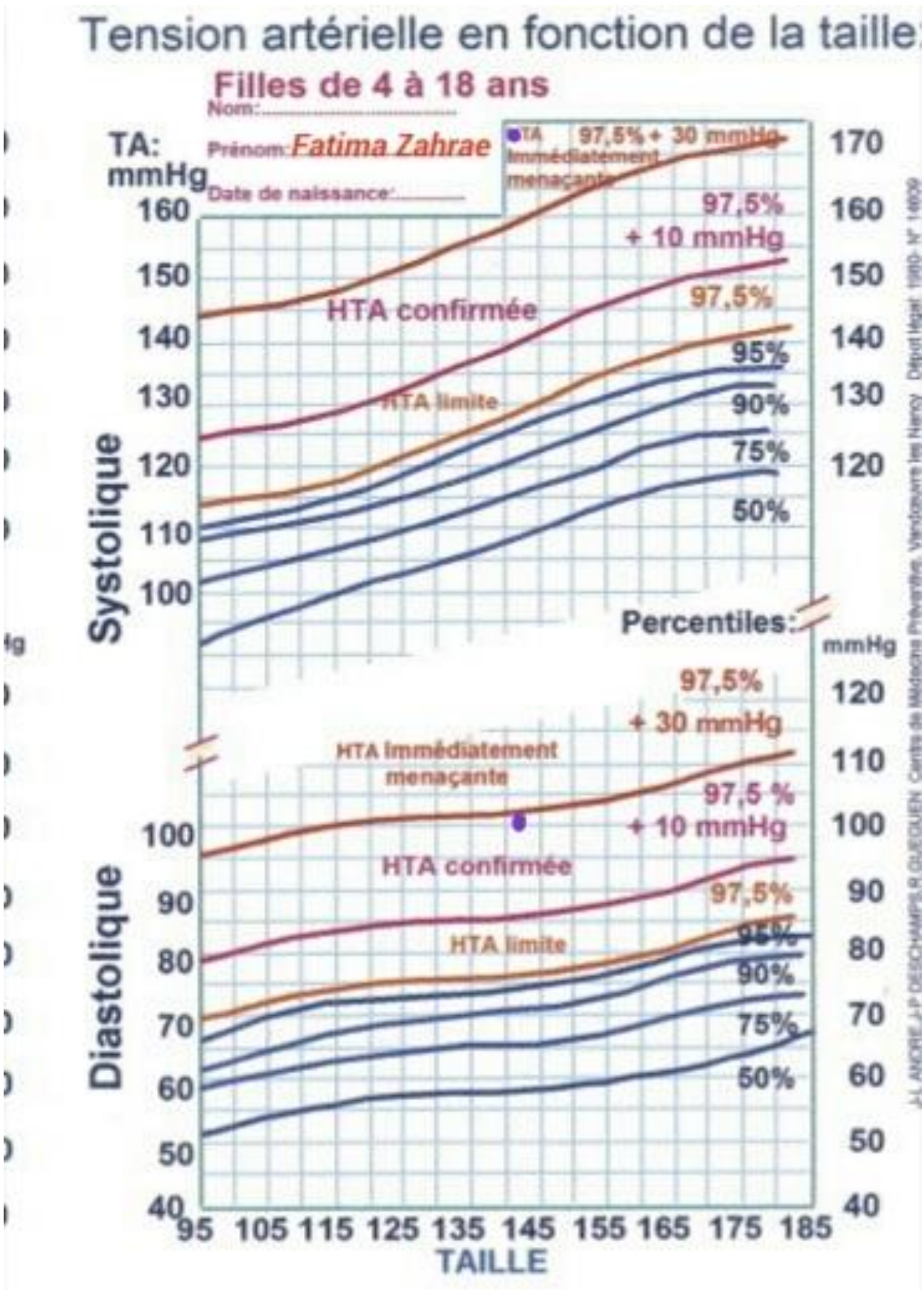


Figure 14 : Courbe de tension artérielle de Fatima Zahrae

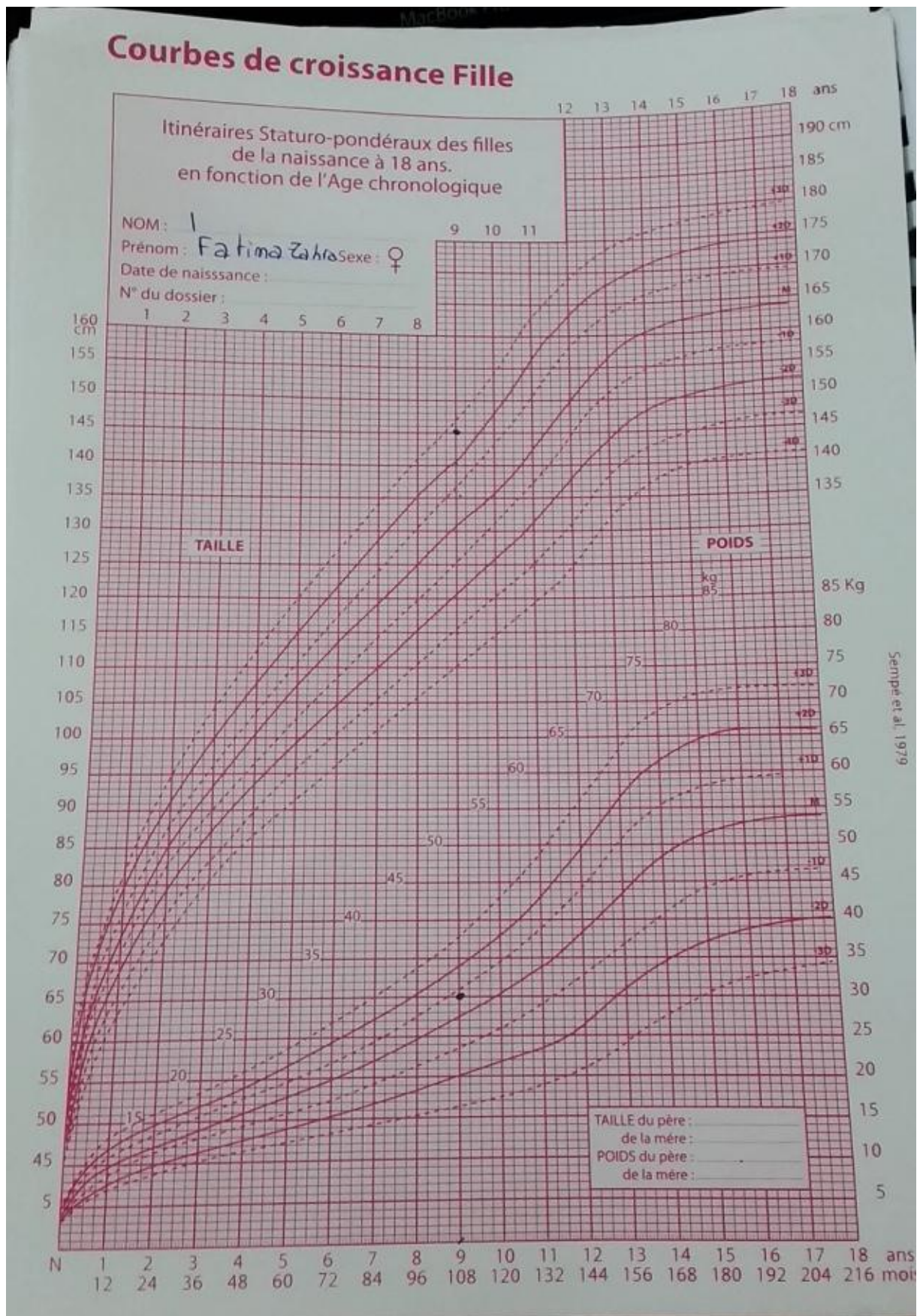


Figure 15 : Courbe de Croissance de Fatima zahrae

⇒ **L'examen abdominal :**

Sensibilité abdominale au niveau de l'hypochondre droit simulant un abdomen chirurgical aigu.

Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, pas de masse palpable.

Pas de matité.

⇒ **L'examen pleuro-pulmonaire :**

Thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçus.

⇒ **L'examen cardio-vasculaire :**

Pouls périphérique présents et symétriques, B1B2 bien perçus, systole diastole libres.

⇒ **L'examen cutanéomuqueux :**

Subictère cutanéomuqueux.

Duvet au niveau du visage.

Taches hyper pigmentées au niveau des mamelons et au niveau du bassin.

⇒ **L'examen des OGE :** Stade IV de Prader

Pilosité pubienne triangulaire d'aspect masculin.

Bourgeon génital faisant environ 4cm.

Grandes lèvres fusionnées en postérieures.

Pas de gonades palpables.

Hypospadias.

Conclusion clinique :

- ⇒ 8 ans
- ⇒ Antécédents d'insuffisance surrénalienne sous hydrocortisone avec mauvaise observance
- ⇒ HTA menaçante
- ⇒ Signes de décompensation d'insuffisance surrénalienne :
 - Douleur abdominale
 - Ictère
- ⇒ Hyperpigmentation
- ⇒ Virilisation
- **Examens paracliniques :**
- ⇒ **Bilan biologique :**

Bilan hormonal :

Testostérone	S-DHA	FSH	LH	DOC	Cortisol	$\Delta 4$ androsténédione	ACTH
ng/ml	ng/ml	mUI/ ml	mUI/ ml	pg / ml	$\mu\text{g/dl}$	ng/ml	pg/ml
1,47	55,9	0,28	0,39	3966	11,85	2,77	82,3
V 0,07	0,12 \pm	<5	<1	40-200	14,2	0,16 \pm 0,09	29
N \pm 0,03	0,05				\pm 5,5		\pm 9

Ionogramme

Natrémie	141 meq/l
Kaliémie	2.1 meq /l
Urée	0,26 g/l
Créatininémie	8 mg/l
Glycémie	0,88 g/l.

NFS

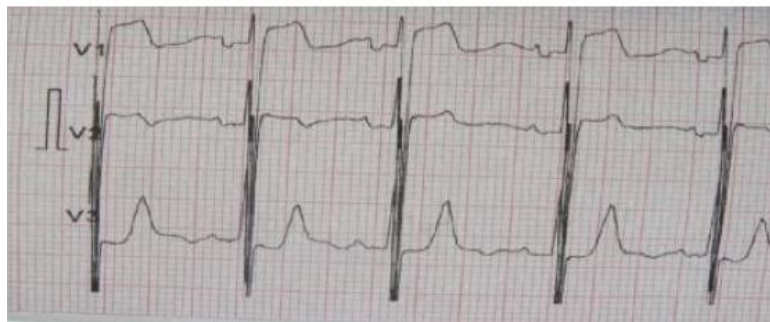
Hb	11.9 g/dl
VGM	83.4mm³
CCMH	33 .1%
Plq	220000 elts /mm
GB	16560 elts /mm³

CRP: 140 mg/l.

⇒ Caryotype : 46XX.

⇒ ECG :

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



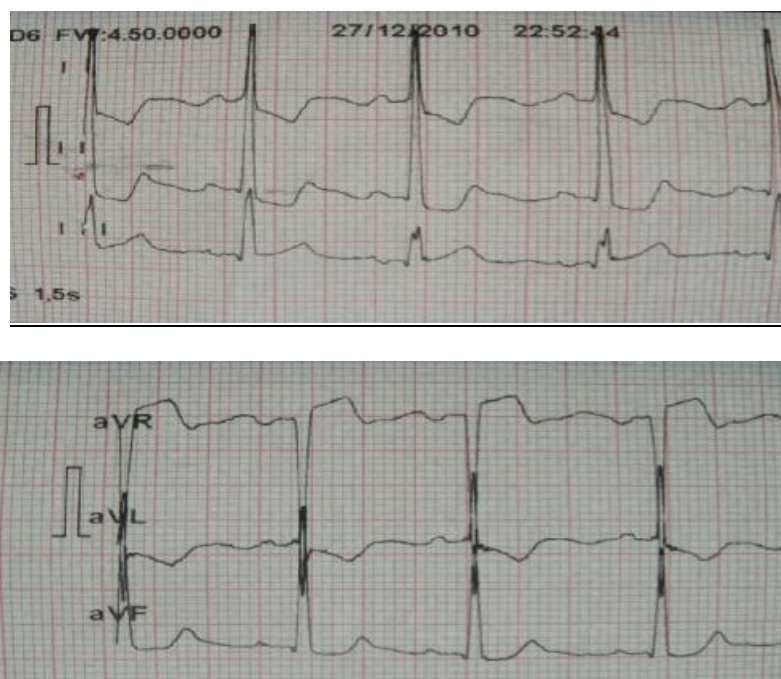


Figure 16 : ECG montrant une hypertrophie ventriculaire gauche.

⇒ Bilan radiologique :

Radiographie thoracique de face : sans anomalie.

Radiographie du poignet gauche :

Estimation de l'âge osseux à 12 - 13 ans selon Greulich et Pyle. (Age chronique 9 ans)



Figure 17 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique, AO=12 ans, AC=9 ans (service de radiologie CHU HASSAN II).

Echographie cardiaque :

Hypertrophie ventriculaire gauche en faveur d'une HTA chronique.

Echographie abdomino-pelvienne :

Présence d'un utérus de taille normal sans anomalie surrénalienne.

TDM abdominopelvienne :

Hypertrophie symétrique globale et homogène des deux surrénales, utérus en place.

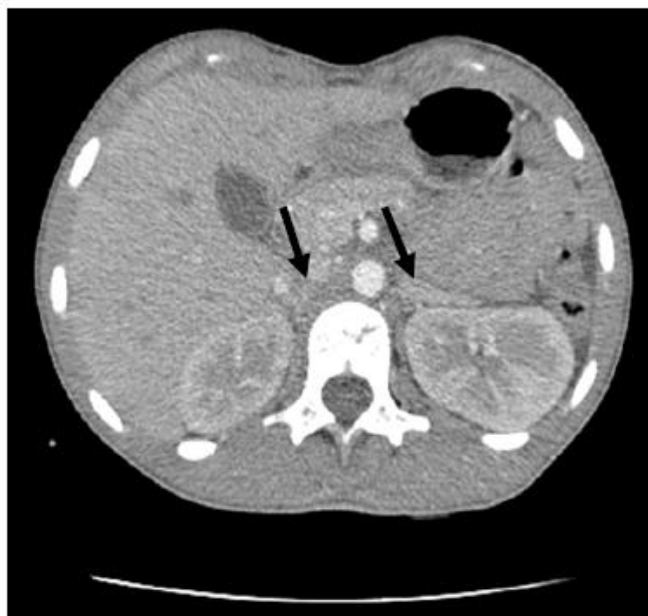


Figure 18 : TDM de FATIMA ZAHRAE en coupe transversale montrant une augmentation du volume des surrénales (service de radiologie CHU HASSAN II).

IRM pelvienne :

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

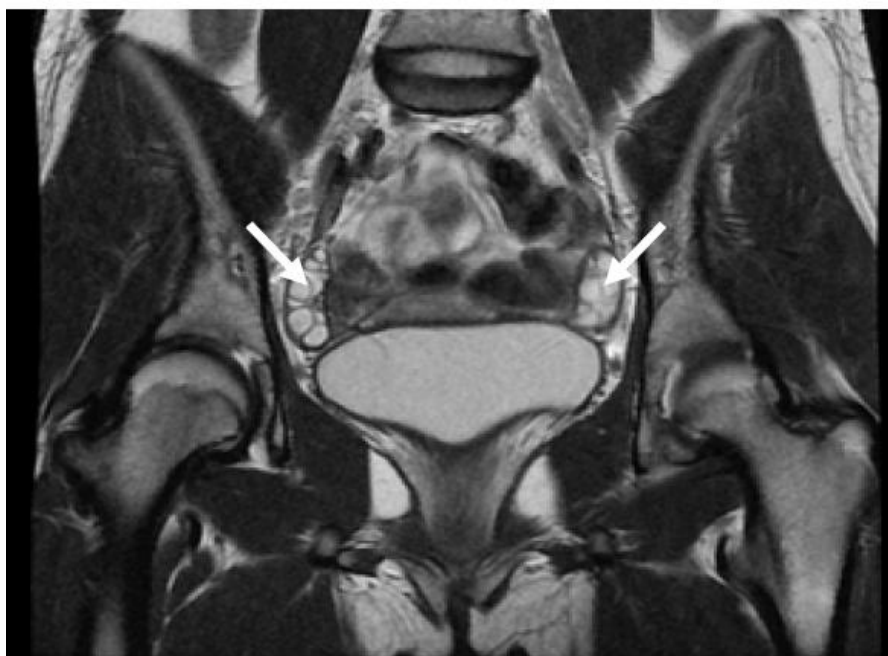


Figure 19 : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires (service de radiologie CHU HASSAN II)..

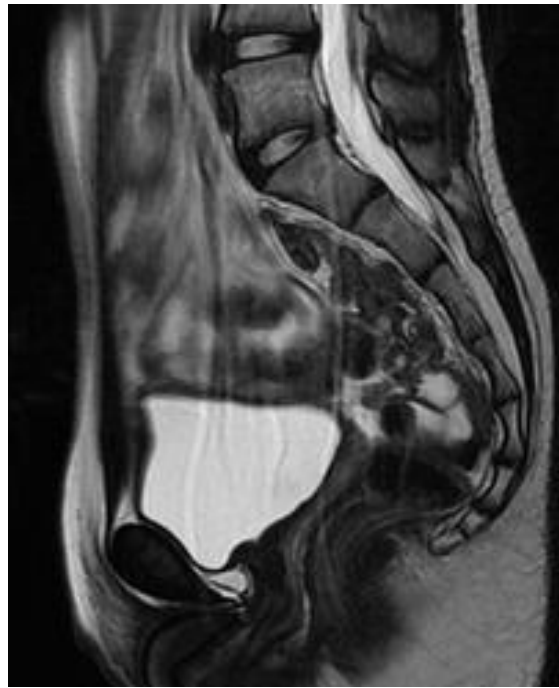
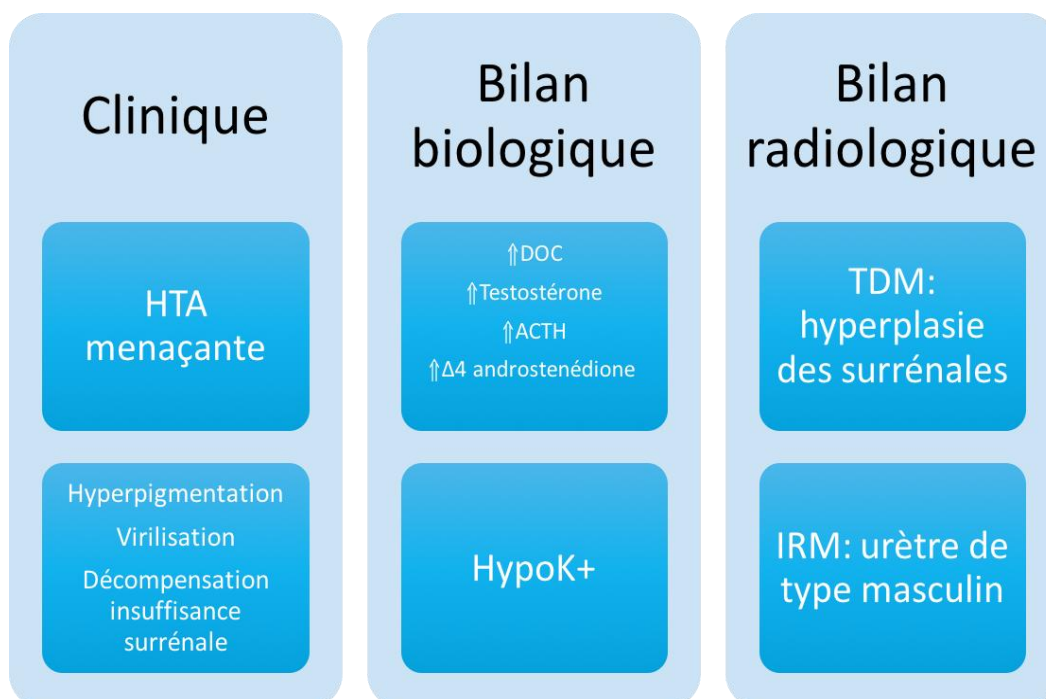


Figure 20 : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin (service de radiologie CHU HASSAN II).

Conclusion :



HCS par déficit en 11 β hydroxylase

CAT thérapeutique :**Phase aigue : (en réanimation)**

Réhydratation et correction des troubles hydro électrolytiques (correction de l'hypokaliémie).

Antihypertenseur à base d'inhibiteur calcique en IV.

HSHC : 5mg/kg/6h (IV).

Traitement au long cours:

Hydrocortisone 10mg : 1cp (2 fois/jour).

LOPRIL® 25mg : 1cp (3 fois/jour).

ZOTROL® 50mg : 1cp (2 fois/jour).

Traitement chirurgical :

Candidate à une chirurgie de réparation en juillet 2012.

Evolution immédiate et suivi :

L'évolution immédiate est favorable avec une stabilisation de la tension artérielle à des chiffres normaux (12/07mmHg).

La patiente a été perdue de vue avec un suivi à l' étranger .

Observation N°4 :

- **Identité :**

Il s'agit de l'enfant MERYEM, fille de treize ans, cadette d'une fratrie de quatre, issue d'un mariage non consanguin, scolarisée en 6^{ème} année de l'enseignement fondamental, originaire et habitant AZROU, de bas niveau socio-économique.

- **Motif d'hospitalisation :**

Vertiges+ asthénie + fièvre.

- **Antécédents :**

Personnels :

Grossesse suivie estimée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé.

Poids à la naissance = 3Kg.

Notions d'infections intercurrentes à répétitions depuis le bas âge.

Pas de notion d'épisodes antérieurs de déshydratation.

Pas de notion de prise médicamenteuse.

Familiaux :

4 Décès de cousins maternels (contexte de fièvre G +F).

Pas de cas similaire dans la famille.

- **Histoire de la maladie :**

Remonte à l'âge de deux mois par l'augmentation progressive du bourgeon génital qui n'a jamais été déclaré par la famille. Vers l'âge de 7 ans la patiente a présenté des signes de virilisation à type d'hirsutisme de la face avec avance staturale, puis vers l'âge de 10 ans la famille a rapporté la notion de raucité de la voix et une exagération des poils du visage l'obligeant à se raser, avec un retentissement sur la vie sociale et le rendement scolaire.

Actuellement à l'âge de 13 ans le tableau s'est aggravé par la survenue des symptômes suivants : vertiges+ nausées+ malaise+ asthénie+ douleurs abdominales pseudo chirurgicales. Ce qui a motivé la famille à consulter au service de pédiatrie du CHU de Fès pour prise en charge.

- Examen clinique :

L'examen général :

Patiente consciente avec une voix rauque.

Poids	Taille	IMC	TA	FC	FR	T°
45kg	149cm	20.26kg/ m ²	170 /90 mmHg	FC : 120b/min	20c/min	37.2°C
mDS	-1DS	75 ^e -95 ^e percentile	HTA menaçante Recotnrolée			

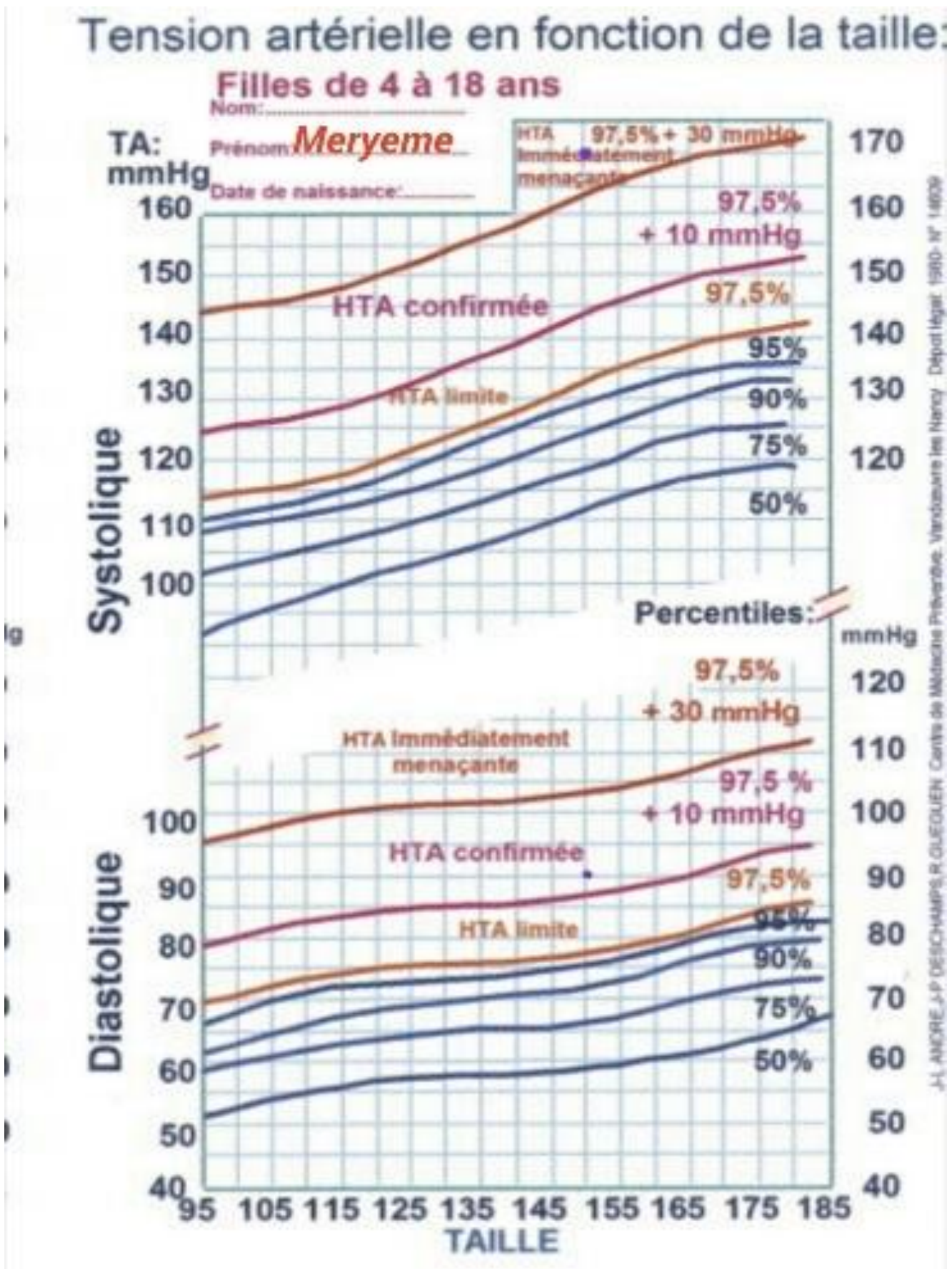


Figure 21 : Courbe de tension artérielle de Meryeme

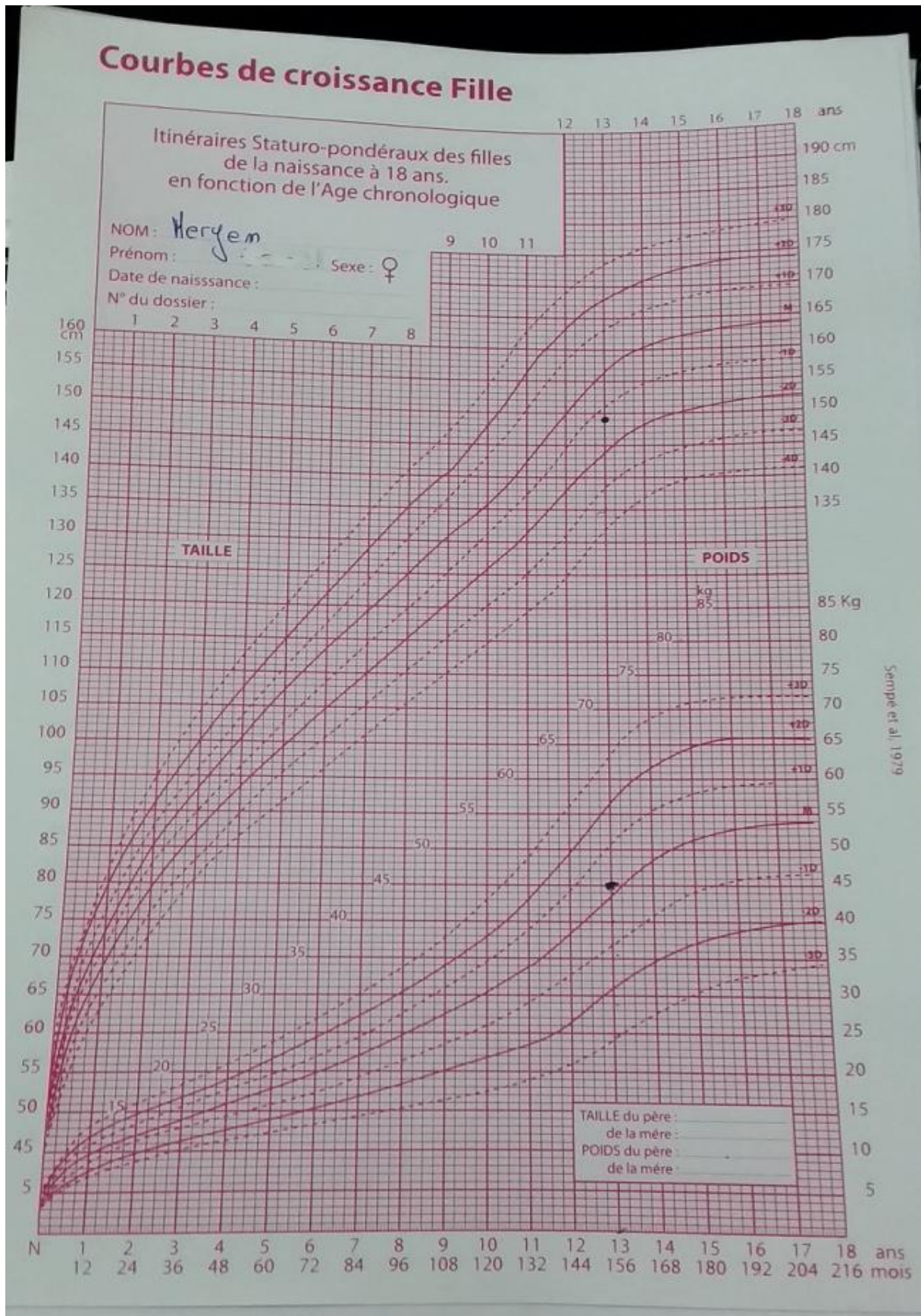


Figure 22 : Courbe de croissance de Meryem

L'examen abdominal:

Sensibilité abdominale simulant un abdomen aigu chirurgical.

Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, pas de masse palpable.

Pas de matité.

L'examen pleuro-pulmonaire :

Thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçus.

L'examen cardio-vasculaire :

Pouls périphérique présents et symétriques, B1B2 bien perçus, systole diastole libres.

L'examen cutanéomuqueux :

Acné au niveau du visage et au niveau du dos.

Hirsutisme de la face.

Hyperpigmentation mamellaire.



Image 23: Hyperpigmentation mamellaire.



Image 24 : Hirsutisme de la face.

L'examen des OGE :

Pilosité pubienne qui s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic, la peau contient des bourrelets, qui sont vides à la palpation, est plissée, striée et horizontale.

Hypertrophie du bourgeon génital mesurant 5 cm, siège d'un hypospadias postérieur, et deux orifices : génitale et urinaire.

Le méat urinaire est situé sur le trajet de l'organe péno-clitoridien.



Image 26 : signes de virilisation

- **Conclusion clinique :**

C'est une fille de treize ans, issue d'un mariage non consanguin.

Admise pour la prise en charge d'une asthénie associée à des signes de virilisations.

L'examen clinique objective une patiente consciente, apyrétique, tachycarde à 120b/min, un retard statural , avec une HTA menaçante à 170/90 mm Hg, une voix grave, une acné un hirsutisme de la face, et des signes de virilisation stade IV de Prader.

- **Diagnostic à évoquer :**

Devant ce tableau clinique, hyperandrogénie, de virilisation et d'HTA on pose comme hypothèses diagnostiques :

- ✓ Puberté précoce périphérique hétérosexuelle par déficit en 11 β hydroxylase.
- ✓ Puberté précoce périphérique hétérosexuelle par déficit en 21 hydroxylase.
- ✓ Tumeur surrénalienne mais l'hyperpigmentation est un élément de défaveur.

- **Examens paracliniques :**

- ✓ **Bilan biologique :**

Bilan hormonal :

	Testos térone	S- DHA	FSH	LH	D0C	Cortisol	4 androsténé dione	ACTH	17 progestérone	OH
	ng/ml	ng/ml	mUI/ ml	mUI/ ml	pg/ml	µg/dl	ng/dl	pg/ml	nmol/l	
	5,49	214	0,08	0,29	3411	4.81	>10	3,7	33	
VN	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	<5	<1	40- 200	14,2 ± 5,5	0,16 ± 0,09	29 ± 9	1,2- nmol/l	2,7

• Ionogramme sanguin

Natrémie	144 meq/l
Kaliémie	3,2 meq /l
Urée	0,21 g/l
Créatininémie	9,1 mg/l
Glycémie	0,82 g/l.

NFS:

Hb	11,9 g/dl
VGM	88.4 mm ³
CCMH	33 %
Plq	220000 elts /mm ³
GB	16500 elts /mm ³

CRP : 139 mg/l.

✓ **Caryotype** : 46XX.✓ **Bilan radiologique** :**Radiographie thoracique de face** : sans anomalie.

Radiographie du poignet gauche :

Estimation de l'âge osseux à 15 ans selon Greulich et Pyle.



Figure 26 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique, AO=15 ans, AC=13 ans (service de radiologie CHU HASSAN II).

Echographie cardiaque :

Hypertrophie ventriculaire gauche modérée.

Echographie abdomino-pelvienne :

Formation rétro vésicale rappelant une cavité vaginale et utérine, hypoplasiques par rapport à l'âge.

Surrénales à 6mm sans masse tumorale.



Figure 27: échographie pelvienne de MERYEM centrée sur l'utérus.



Figure 28 : Echographie abdominale de MERYEM centrée sur la surrénale droite.

Génitographie :

Visualisation d'une seule gonade.

IRM pelvienne :

Utérus hypoplasique.

Cavité vaginale et ovaires présentes.

Urètre de type masculin.

Explorations fonctionnelles :

Holter TA : HTA mal contrôlée malgré une bithérapie.

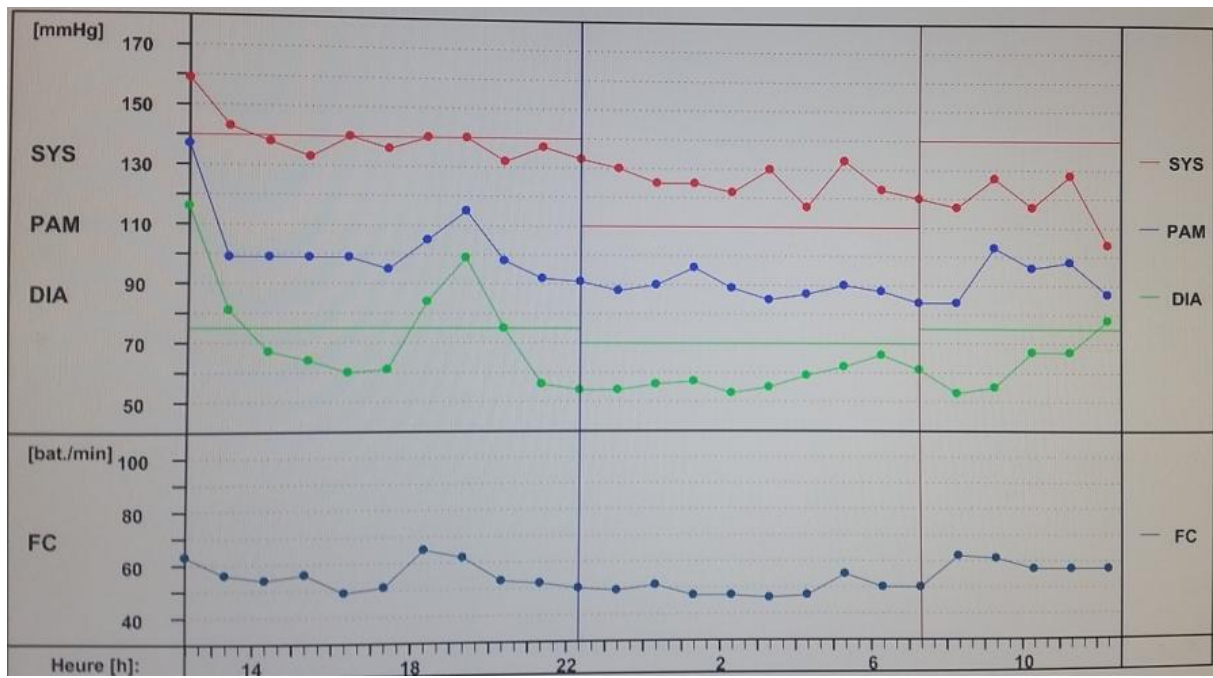
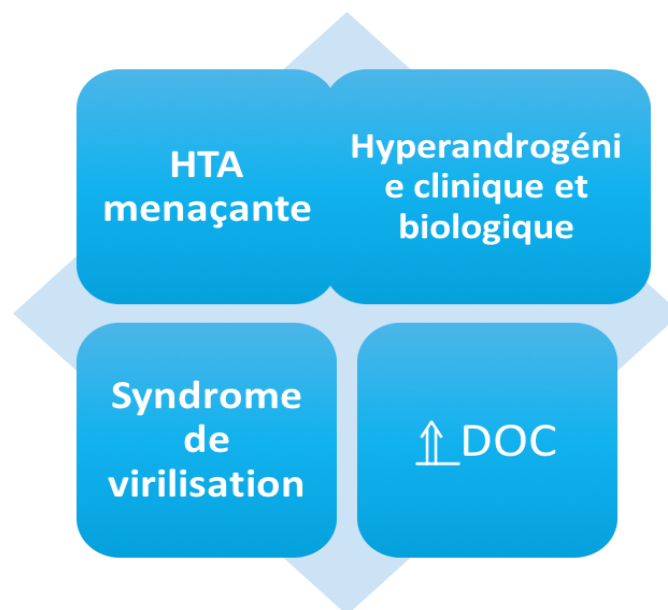


Figure 29 : Holter tensionnel de Meryem

- Conclusion :



HCS par déficit en 11β hydroxylase

- **CAT thérapeutique :**

Phase aiguë :

Correction des troubles hydro électrolytiques (correction de l'hypokaliémie).

Antihypertenseur à base d'inhibiteur calcique en IV.

HSHC : 5mg/kg/6h (IV).

Traitement au long cours:

Hydrocortisone 10 mg : 1 cp (2 fois/jour).

Capen® 25mg : 1 cp (3 fois/jour).

Loxen® 20mg : ½ cp (3fois/jour)

Traitement chirurgical :

Candidate à une chirurgie de réparation avec suivi en pédopsychiatrique.

- **Evolution immédiate et suivi :**

L'évolution immédiate est favorable avec une stabilisation de la tension artérielle à des chiffres normaux.

La patiente a bénéficié d'une génitoplastie.

Le suivi au long cours est régulier, actuellement :

18 ans, scolarisée en deuxième année lycée ; menstruation à l'âge de 16 ans et demi avec un cycle irrégulier.

Taille : 1m50

Poids :46 kg

Hirsutisme.

Absence de développement mammaire.

Sur le plan thérapeutique : Patiente sous ; estrofen ½ cp 1jr / 2, capen, locard, hydrocortisone ,

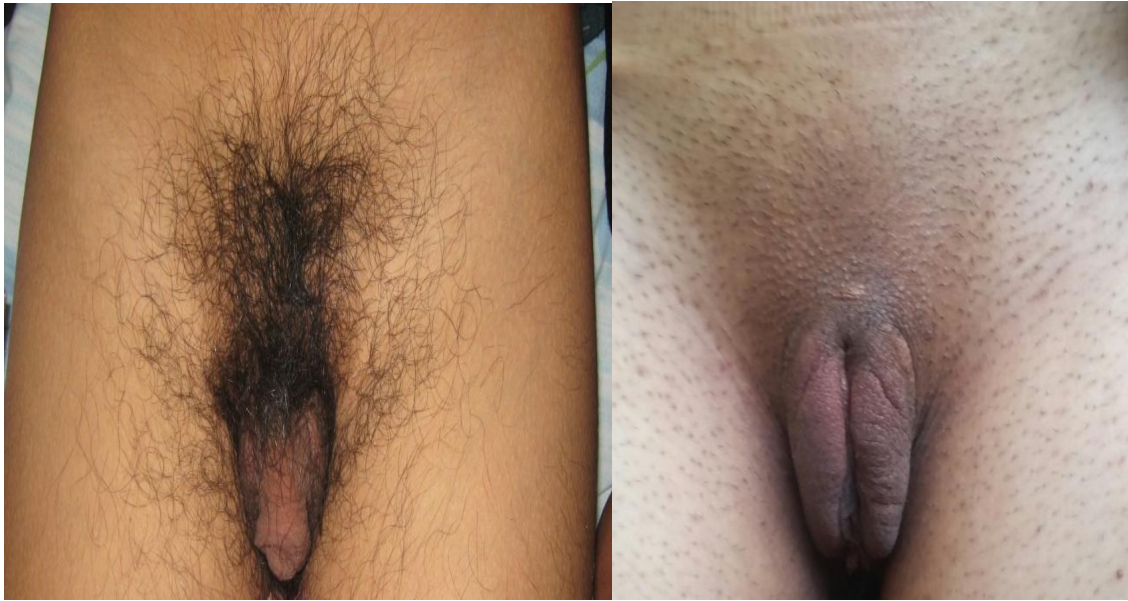


Image 30 : Aspect des OGE Avant et après chirurgie



Image 31 : Absence de développement mammaire chez Meryem

Observation N°5:

- **Identité :**

Il s'agit de l'enfant SOUKAINA, fille de dix ans, deuxième d'une fratrie de trois, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 35 ans, femme au foyer et d'un père âgé de 40 ans, chauffeur de profession, originaire et habitant Fès, vaccinée selon le programme national d'immunisation, scolarisée en 5^{ème} année de l'enseignement fondamental.

- **Motif d'hospitalisation :**

Trouble de conscience

- **Antécédents :**

Personnels :

Grossesse suivie, de déroulement apparemment normal, menée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé.

Bon développement psychomoteur.

Vaccinée selon le PNI.

Jamais opérée.

Familiaux :

Pas de cas similaire dans la famille.

Pas de notion d'HTA dans la famille, pas de tâches café au lait familiales.

Pas de notion d'endocrinopathie familiale.

- **Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie initiale remonte au jour même de son admission par l'installation brutale de céphalées en casque, associées à des vomissements en jet, des sueurs profuses, évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée. Le tableau s'est

aggravé cinq heures plus tard par l'installation d'une lourdeur de l'hémicorps droit avec aphasie et trouble de conscience, ce qui a motivé la consultation aux urgences.

- L'examen clinique :

L'examen général : L'examen trouve :

Poids	Taille	IMC	TA	FC	FR	T°
25kg	130cm	14.76 à Kg/m ²	120/50	100 b/min	30 c/min	40 °C
-1DS	-1DS	10 ^e -25 ^e de percentile	normotendue			

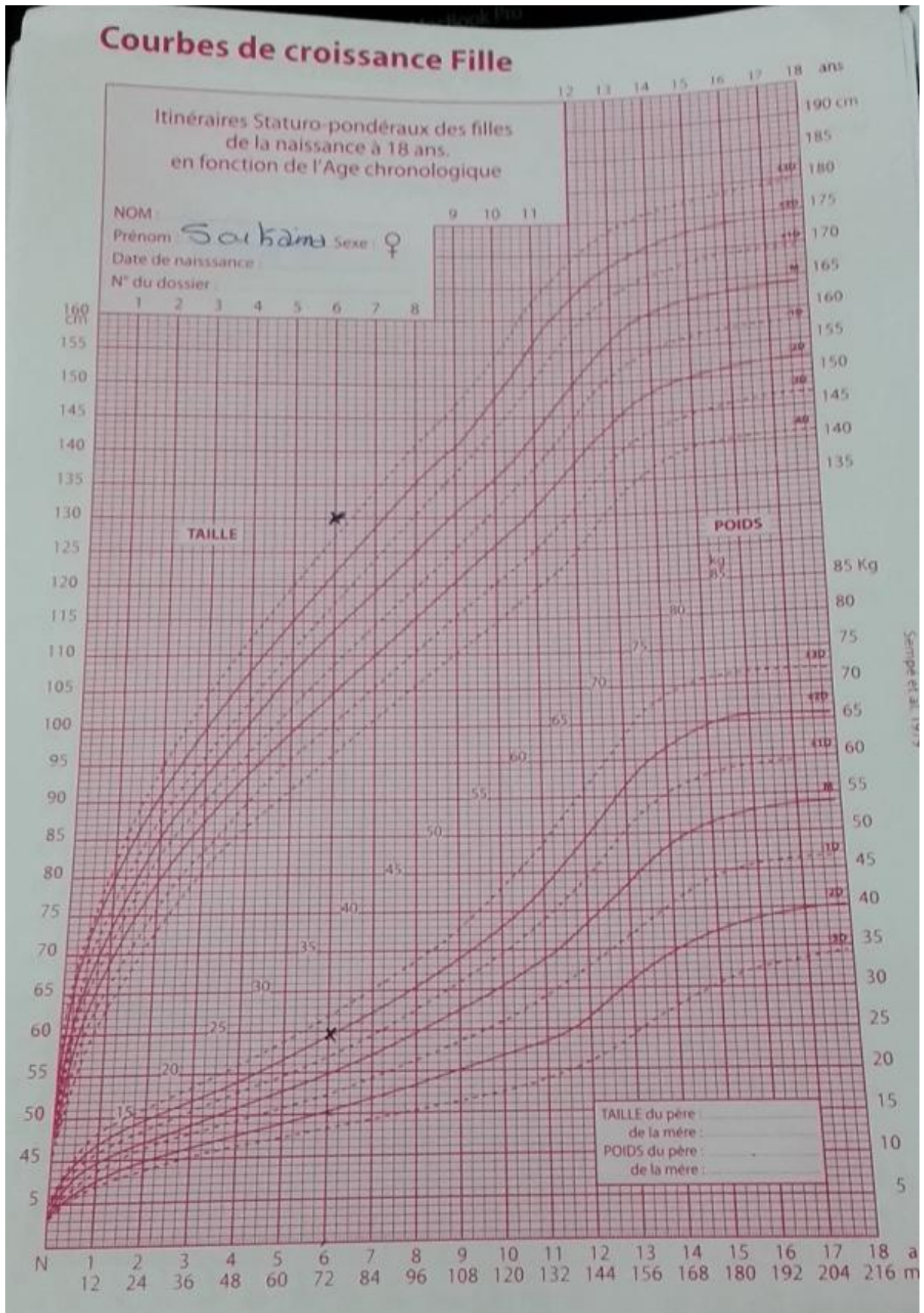


Figure 32 : Courbe de croissance de Soukaina

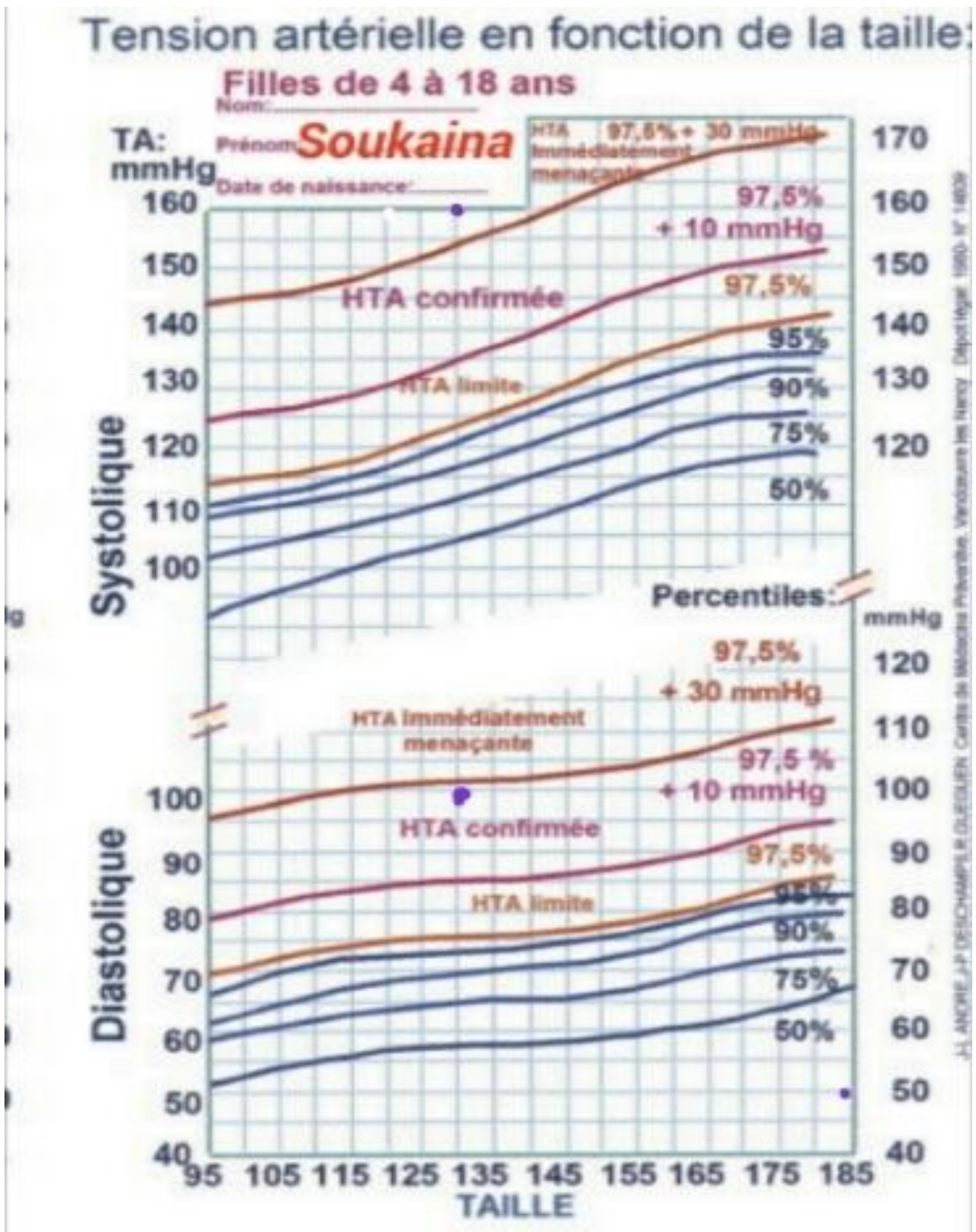


Figure 33 : Courbe de tension artérielle de Soukaina

L'examen neurologique :

Enfant obnubilée, un score de Glassegow coté à 14 (réponse verbale = 5, réponse motrice = 5 et l'ouverture des yeux = 4), sans raideur de la nuque. Les signes de Koernig et Brudzinski sont négatifs. Hémiplégie flasque avec une hémianesthésie droite. Les réflexes ostéo-tendineux rotulien, achilléen, tricipital et bicipital sont abolis du même côté, le réflexe cutané plantaire et cutané abdominal sont indifférents.

L'examen abdominal :

L'abdomen est souple, sans masse palpable ni contact lombaire.

Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Pas de matité.

L'examen pleuro-pulmonaire :

Thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçus.

L'examen cardio-vasculaire :

Pouls périphériques présents et symétriques, B1B2 bien perçus, systole diastole libres. On ne note pas de signe d'insuffisance cardiaque.

L'examen cutanéomuqueux :

Pas de taches café au lait.

Pas de lésion cutanée.

L'examen cervical : n'objective pas de tuméfaction ni de goitre.

Les aires ganglionnaires : sont libres.

- **Conclusion clinique :**

Hémiplégie droite sans participation faciale chez une patiente de 10 ans sans antécédents pathologiques notables, normotendue fébrile à 40 avec un GCS à 14 .

- **Hypotheses diagnostics :**

Processus expansif intracrânien : abcès cérébral ou empyèmes

Méningo encéphalite virale

Thrombose cérébrale

- **Examens paracliniques :**

⇒ **Bilan biologique :**

NFS: Hb : 13.5 g/dl, Plq : 447 000 elts /mm, GB : 12 300 elts /mm³.

Ionogramme sanguin : Natrémie : 138 meq/l, Kaliémie : 4 meq /l, Urée : 0,2g/l, Créatininémie : 2.9 mg/l, Glycémie : 0,88 g/l.

La vitesse de sédimentation (VS) : 75 mm à la première heure, 135 mm à la deuxième heure.

La CRP : 136 mg/l.

Une ponction lombaire (PL) : ramène du liquide avec 25 éléments blancs/mm³, à prédominance lymphocytaire, une glycorachie et une proteinorachie normales. L'examen direct est négatif. La recherche des antigènes solubles et la PCR à HSV n'ont pas été faites .

⇒ **Bilan radiologique :**

La TDM cérébrale initiale montre une plage hypodense mal systématisée au niveau temporo-pariétal gauche.

- **Prise en charge initiale :**

Initialement, le diagnostic d'une méningo-encéphalite herpétique est suspecté, et l'enfant est mise sous traitement antiviral probabiliste à type d'ACICLOVIR[®] à la dose de 20mg/Kg/8h en intra veineuse lente.

- **Évolution immédiate :**

Après 2 jours de traitement anti viral, l'évolution est marquée par la détérioration de l'état neurologique, ce qui a nécessité une intubation ventilation artificielle.

A son 5^{ème} jour de traitement, une TDM cérébrale refaite est revenue en faveur d'un AVC ischémique systématisé du territoire de l'artère sylvienne superficielle gauche.

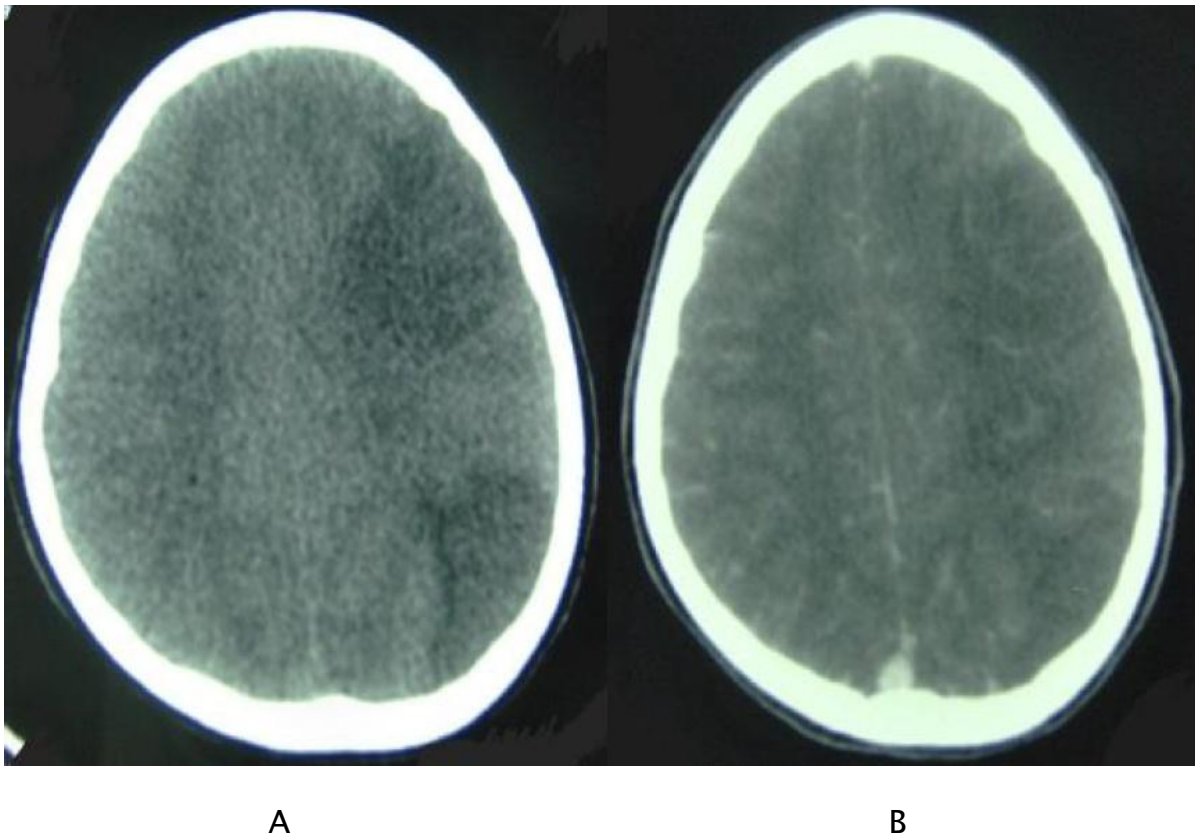


Figure 34: TDM cérébrale de SOUKAINA en coupe transversale objectivant un AVC ischémique systématisé du territoire de l'artère sylvienne superficielle gauche (service de radiologie CHU HASSAN II).

A : Sans injection de produit de contraste

B : Après injection du produit de contraste

Devant cette nouvelle donnée, on a arrêté le traitement antiviral et on a mis l'enfant sous traitement anticoagulant (héparine de bas poids moléculaire, Lovenox[®] à dose de 0.1 UI/10Kg/jour en 2 prises par jour en sous cutané) et anti inflammatoire (aspirine à dose de 100 mg/Kg/jour) devant la suspicion d'un AVC ischémique secondaire à une vascularite (notamment la maladie de Kawasaki ou la périartérite noueuse). Parallèlement, on a poussé les investigations en vue d'un diagnostic étiologique.

Un bilan immunitaire complet fut réalisé et qui a été normal.

Le bilan thrombophilique est revenu normal.

L'examen ophtalmologique s'est révélé sans anomalie.

L'échocardiographie met en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche et une dilatation en fuseau des artères coronaires.



B

Figure 35 : Images écho cardiographiques

A : Hypertrophie sévère globale du ventricule gauche

B : Coronaires droite et gauche dilatées avec hyper refringence des parois et aspect en fuseau par endroit

(Iconographie du service de pédiatrie, CHU Hassan II Fès)

L'ECG montre un remaniement électrique en septo-apical.

Une troponine Ic demandée en urgence est revenue négative.

L'évolution, sous traitement anticoagulant et anti inflammatoire, est marquée par un début de récupération sur le plan neurologique. Par ailleurs, à son 20^{ème} jour après le début de la symptomatologie, elle a présenté des pics hypertensifs arrivant jusqu'à 160/100 mm Hg pour une normale en fonction de son âge et de sa taille de 115/60mmHg. L'enfant est mise sous traitement médical anti hypertenseur à base de Béta bloqueur (Propanolol AVLOCARDYL® à dose de 50mg/m²/jour), et inhibiteur de l'enzyme de conversion (Captopril LOPRIL® à dose de 1mg/Kg/jour).

Le bilan de l'HTA, confirmée cliniquement est complété par :

Ionogramme sanguin :

urée : 0.23 créatinine : 4 glycémie :0.87 na+ :136 K+ :3 .6

Protéinurie de 24h : 1.76mg/kg/24h

L'échographie abdominale :

Met en évidence la présence d'une lésion tissulaire surrénalienne droite hypo échogène hétérogène, bien limitée, à contours réguliers, non vascularisée au Doppler couleur, mesurant 45 sur 33 mm de grand diamètre au niveau du pôle supérieur du rein droit, et une structure tissulaire arrondie échogène vascularisée, de 17 mm de grand axe en regard du pôle supérieur du rein gauche. Par ailleurs, les reins sont normaux, et le Doppler des artères rénales ne note pas d'anomalie morphologique ou hémodynamique.

TDM abdominale : Avril 2007

Réalisée en coupes axiales de 3 mm d'épaisseur, centrées sur les surrénales et les artères rénales en temps artériel, et coupes de 10 mm en sous et sus mésocolique objective :

- Le rehaussement précoce, au temps artériel, de la veine cave inférieure, du tronc porte et de ses branches.

- La présence d'une lésion surrénalienne droite tissulaire, qui se rehausse de façon intense et hétérogène après injection de produit de contraste présentant une nécrose centrale, cette lésion est bien limitée, ses contours sont réguliers, mesurant 32 sur 24 mm de diamètre, n'infiltrant pas les structures avoisinantes.
- La présence également d'un autre module tissulaire gauche, hypodense avant injection de produit de contraste et qui se rehausse de façon intense et homogène par le produit de contraste, arrondi, bien limité, de contours réguliers, mesurant 20 mm de grand axe, sans signes d'extension aux organes de voisinage. Un phéochromocytome bilatéral est fortement suspecté.

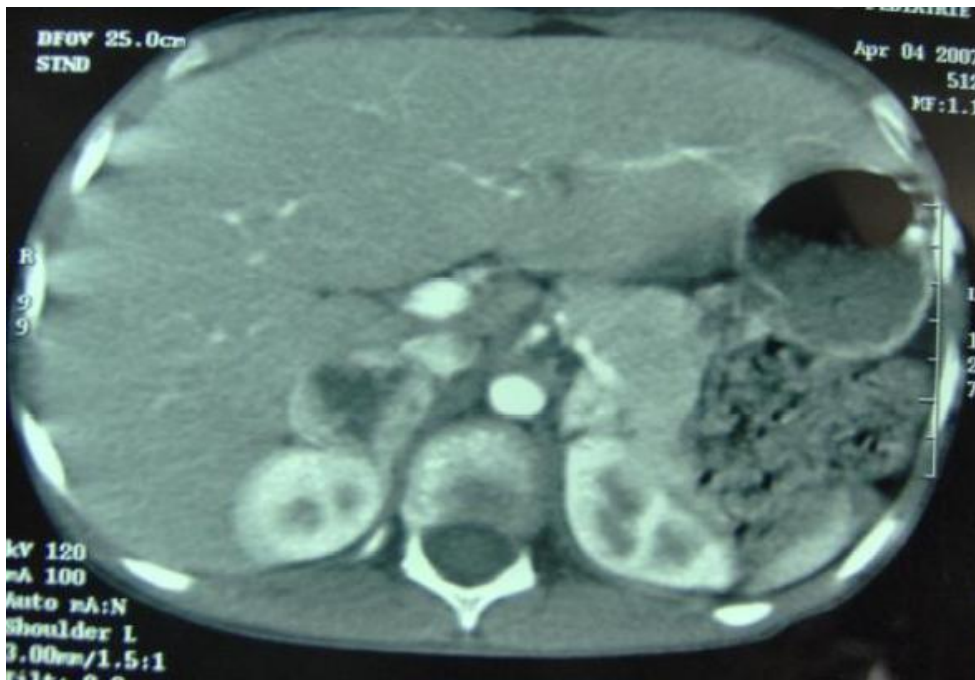


Figure 36 : TDM abdominale de SOUKAINA en coupe transversale objectivant une masse surrénalienne droite faisant 32/24mm, et à gauche faisant 20mm (Iconographie du service de pédiatrie, CHU Hassan II Fès)

Le bilan du phéochromocytome :

Le dosage des catécholamines urinaires fractionnées sur urines de 24h :

- Dopamine : 2.97 micro mol /24 h (la normale est inférieure à 0.5 micro mol/24h)
- Diurèse = 4500 ml.
- Créatinine : 2.66 mmol/24h (la normale est située entre 5.25 et 11.5 mmol/24h).

Le diagnostic du phéochromocytome est confirmé, la patiente est proposée pour l'intervention chirurgicale, et ce, après contrôle rigoureux clinique de ses chiffres tensionnels, de sa fréquence cardiaque et électrique par des ECG biquotidiens, qui ont objectivé une disparition des troubles électriques initiaux



A

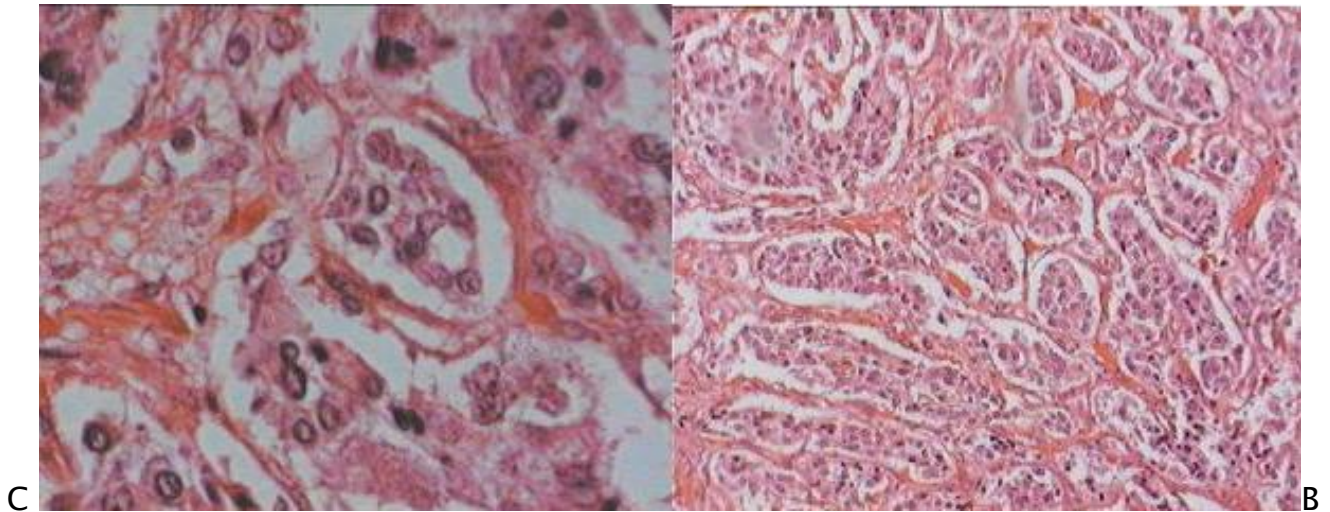


Figure 37 : aspects macroscopique et microscopique des pièces opératoires :

A : Les 2 pièces sont homogènes, bien limitées. A droite, pièce faisant 5cm de grand axe, à gauche, pièce faisant 2cm de grand axe.

B : grossissement x200: Prolifération tumorale en cordons faite de cellules monomorphes avec un stroma vasculaire.

C : grossissement x400: Cellules tumorales dotées de noyaux hyperchromatiques et aux cytoplasmes granuleux éosinophiles.

(Iconographie du service d'anatomopathologie, CHU Hassan II Fès)

Après une bonne stabilisation sur le plan hémodynamique, l'enfant nous a été réadressée.

En post opératoire, un Holter tensionnel de 24h a bien montré que ses chiffres tensionnels sont devenus dans la fourchette normale, sans pics d'HTA. Un test au synactène également indiqué, a objectivé une bonne réponse du parenchyme surrénalien restant, ainsi, on a commencé la dégression de l'hydrocortisone.

SOUKAINA est sortie, après 2 mois du post opératoire, avec des chiffres tensionnels normaux et une fonction surrénalienne bien évaluée sans traitement substitutif. Une surveillance rigoureuse de sa tension artérielle à domicile, par un brassard électronique, est préconisée.

Durant les consultations, SOUKAINA est bien contrôlée, commençant à récupérer son déficit moteur, devenant de plus en plus autonome.

Observation N°6 :**• Identité :**

Il s'agit de l'enfant AYA, fille âgée de sept ans, aînée d'une fratrie de deux, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère de 44 ans, infirmière de profession et d'un père de 44 ans, technicien, origine et habitant FES, mutualiste.

• Motif d'hospitalisation :

Tuméfaction cervicale.

• ATCD :**ATCD personnels :**

Grossesse suivie de déroulement apparemment normal, menée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé.

Poids à la naissance : 3 Kg 300g.

Période néonatale : Apgar à 8/10 puis 10/10.

Développement psychomoteur : tenue de la tête à trois mois, position assise à sept mois, marche à deux ans.

Vaccinée selon le PNI.

Allaitement : mixte dès la naissance.

Diversification à l'âge de quatre mois.

ATCD pathologiques : trisomie 21, infection respiratoires récidivantes.

ATCD familiaux :

Grand-mère maternelle suivie pour goitre sous traitement de supplémentation.

Pas de pathologie auto-immune familiale.

• Histoire de la maladie :

Remonte à un mois avant admission par la constatation par la maman d'une tuméfaction cervicale associée à une nervosité, un tremblement et des diarrhées

liquidiennes à raison de quatre à cinq selles par jour, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré et d'apyrexie.

- **Examen clinique :**

L'examen général :

La patiente est en assez bon état général,

Poids	Taille	IMC	TA	FC	FR	T°
18kg	115cm	13.61 kg/ m ²	160/95	130 b/min	30 c/min	37.4°C
-1DS	-1DS	10 ^e percentile	HTA menaçante Recontrôlée			

Faciès trisomique

Exophtalmie bilatérale, asymétrique, sans signes inflammatoires, réductible à la pression, paupières supérieures rétractées avec hyperhémie conjonctivale.

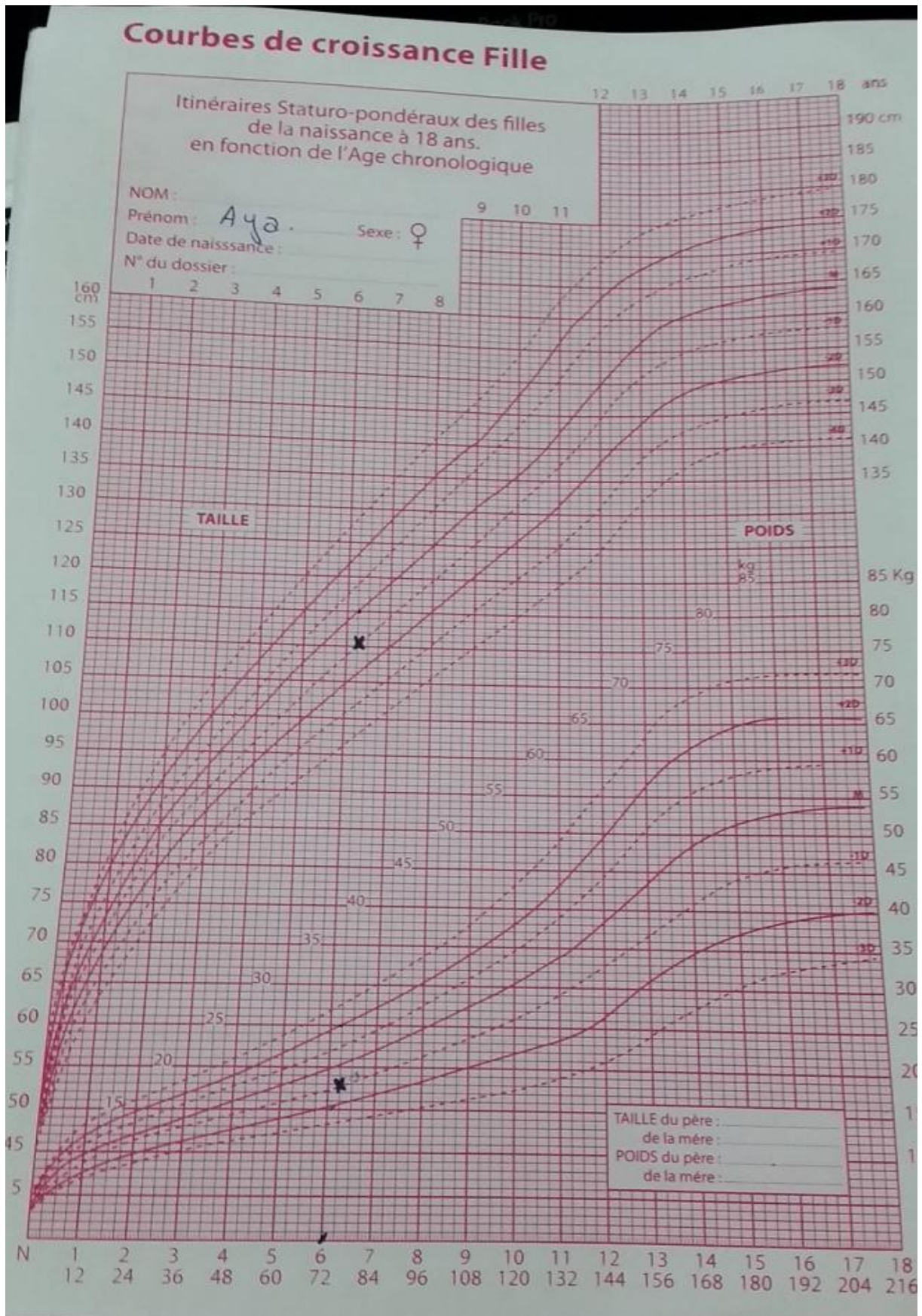


Figure 38: Courbe de croissance d'AYA

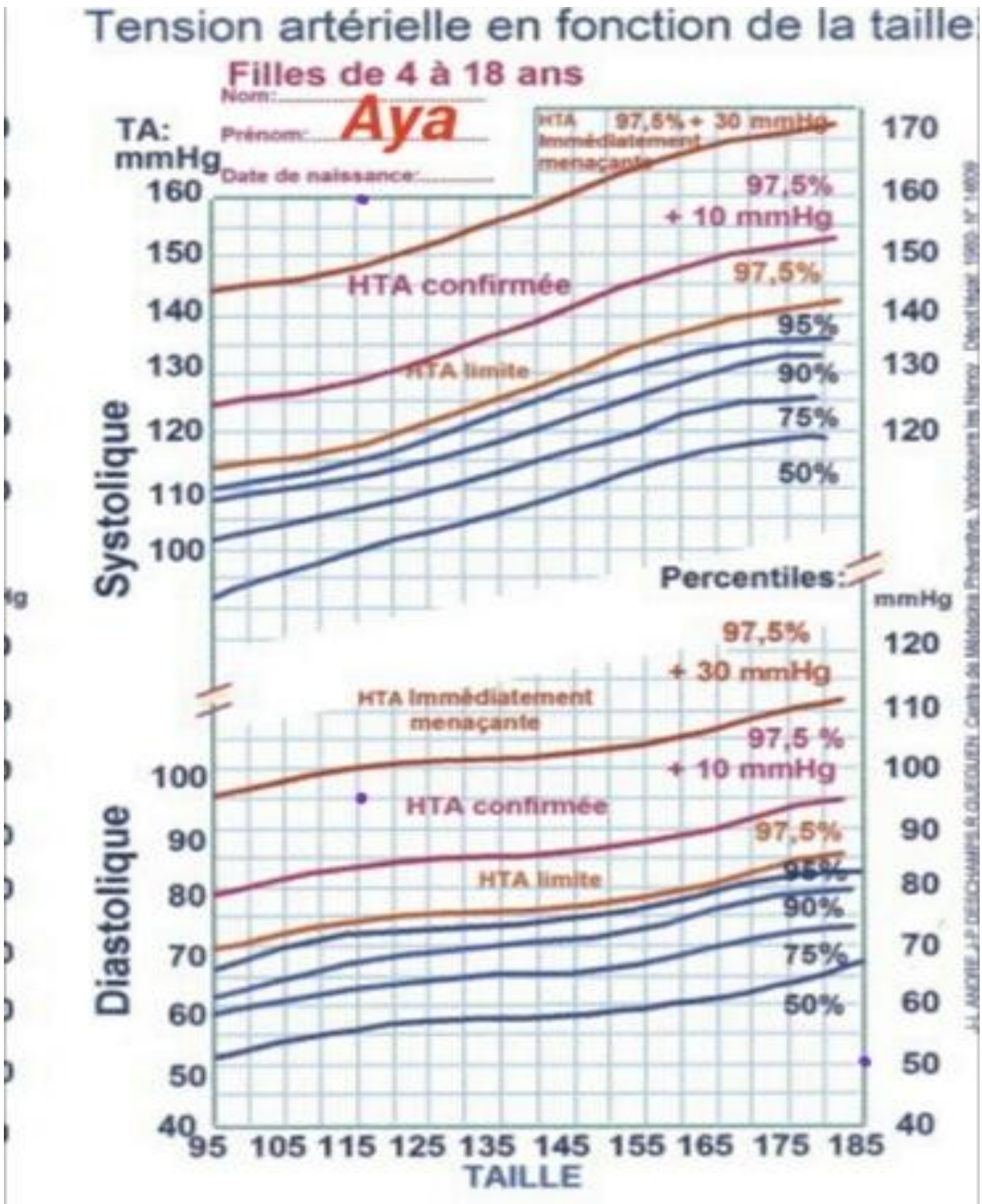


Figure 39 : Courbe de tension artérielle d'AYA

Examen cervical :

Glande thyroïde augmentée de volume, mesurant environ 5cm/3cm, consistance élastique, surface régulière, mobile à la déglutition, pas de CVC ni de signes inflammatoires ni de thrill à l'auscultation, absence d'ADP cervicales et de signes de compression.

Examen cardio-vasculaire :

Pouls bondissants, B1 B2 bien perçus, systole diastole libres.

Examen pleuro-pulmonaire :

Thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçus, présence de quelques râles ronflants.

Examen abdominal :

Abdomen souple, qui respire normalement, pas d'hépatosplénomégalie, pas de masse palpable.

Examen neurologique :

Pas de déficit sensitivomoteur, tremblements fins et réguliers des extrémités.

Examen des aires ganglionnaires : libres.

Examen cutané : hypersudation.

Examen des articulations : libres.

Examen des OGE : sexe féminin.

- **Conclusion clinique :**

⇒ 7 ans

⇒ Antécédents :

Trisomie 21

Infections respiratoires à répétition

Grand-mère maternelle suivie pour un goitre

⇒ Tuméfaction cervicale

⇒ Signes d'hyperthyroïdie

⇒ HTA menaçante recontrôlée

⇒

- **Diagnostics à évoquer :**

⇒ Une maladie de BASEDOW : les signes d'hyperthyroïdie, l'exophtalmie et la thyroïde augmentée de volume.

⇒ Goitre thyroïdien hyper sécrétant : goitre multi nodulaire toxique, adénome toxique.

⇒ Thyroïdite.

⇒

- **Examens paracliniques :**

⇒ **Bilan biologique :**

Bilan hormonal :

	AC anti TPO	AC anti récepteur à la TSH	T4 L	T3 L	TSH us
	UI/ml	UI/l	pmol/l	pmol/L	μUI/mL
	1000	28.6	4	>39	0.001
VN	<5.61	<1	8.6-25	3-8.5	0.35-4.94

Bilan pré thérapeutique :

NFS : HB = 11.2 g/dl, VGM = 74.2 μ³, CCMH = 32.4 %, PLQ = 230 000/mm³,

GB=7 150/μl, PNN = 4 450/μl.

Bilan hépatique : GOT = 10 UI/l, GPT = 15 UI/l.

⇒ **Bilan radiologique :**

Echographie cervicale :

Hypertrophie modérée globale de l'ensemble de la glande thyroïde qui est homogène, sans image nodulaire, avec un lobe droit mesurant 1.88/1.7 cm et un lobe gauche mesurant 2.1/1.8 cm, petite ADP de 0.8cm au niveau de la région jugulo carotidienne gauche.

Radiographie du poignet pour détermination de l'âge osseux :

L'âge osseux estimé à sept ans selon Greulich et Pyle, compatible avec l'âge chronologique.

Scintigraphie thyroïdienne : normale.

⇒ **Explorations fonctionnelles :**

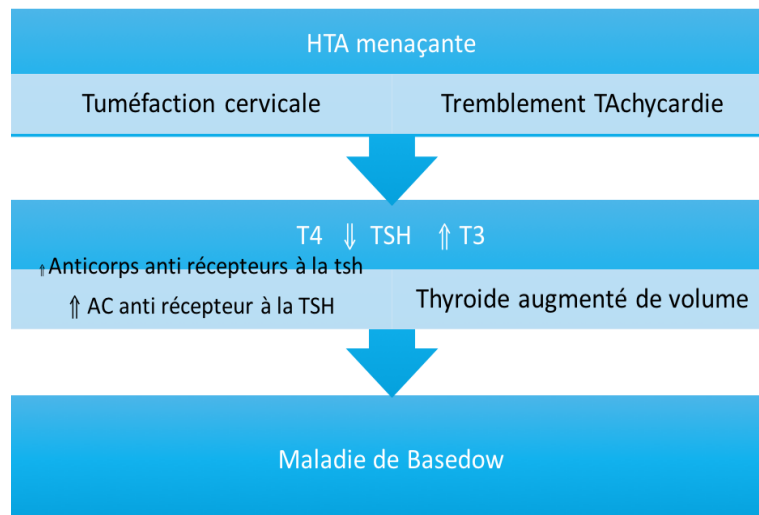
Holter TA : normal après traitement.

• **Conclusion :**

- ⇒ 7 ans
- ⇒ Antécédents :
- ⇒ Trisomie 21
- ⇒ Infections respiratoires à répétition
- ⇒ Grand-mère maternelle suivie pour un goitre
- ⇒ Tuméfaction cervicale
- ⇒ HTA menaçante reconstrôlée
- ⇒ Signes d'hyperthyroïdie clinique et biologique
- ⇒ AC anti récepteurs à la TSH positifs

⇒ Echographie cervicale : hypertrophie modérée globale de l'ensemble de la glande thyroïde.

Devant le tableau clinique, biologique et radiologique on a retenu le diagnostic de la maladie de BASEDOW.



- **CAT thérapeutique :**

Maladie de BASEDOW confirmée chez notre patiente donc on l'a mise sous DIMAZOL® 10 mg (CARBIMAZOL) pour freinage de la sécrétion des hormones thyroïdiennes 1 mg/kg/jour en deux prises par jour et AVLOCARDYL® 10 mg (β-bloquant : PROPRANOLOL) pour diminuer la fréquence cardiaque, 0.5mg/kg/jour en deux prises par jour.

- **Evolution :**

L'évolution a été marquée par une nette régression des signes cliniques et biologiques, la patiente a été déclarée sortante sous DIMAZOL® 10 mg un comprimé en deux prises par jour et AVLOCARDYL® 10 mg ½ comprimé par jour.

Lors du suivi en consultation, la patiente a bénéficié d'une NFS objectivant une pancytopenie (HB = 10.5, PLQ = 5 5000, GB = 4900, PNN = 980 et lymphocytes = 2695, taux de réticulocytes normal), notre conduite était d'arrêter le traitement.

Un myélogramme a été réalisé par la suite objectivant une leucémie aigue lymphoïde de type B.

La patiente a été adressée en consultation d'oncologie pédiatrique pour le suivi.

Actuellement : 10 ans, suivie pour LAL risque sévère selon le protocole MARALL 2006 ayant débuté le traitement le 20/7/2015.

Observation N°7:

- **Identité :**

Enfant de 2 ans et 8 mois, benjamin d'une fratrie de 3 issu d'un mariage consanguin de deuxième degrés d'une mère âgée de 28 ans femme au foyer et d'un père âgé de 30 ans journalier de profession Habitant Dayet Aoua, Ramediste.

- **Motif d'hospitalisation :**

Douleurs abdominales

- **ATCD :**

ATCD personnels :

Grossesse suivie de déroulement normal, menée à terme.

Accouchement par voie basse médicalisé.

Poids à la naissance : 3 Kg 500g.

Période néonatale sans incident.

Bon développement psychomoteur.

Vaccinée selon le PNI.

Allaitement maternel jusqu'à un an.

Diversification à l'âge de six mois.

ATCD familiaux :

Demi Sœur décédée à l'âge de 6 ans dans un contexte de fièvre sans document.

- **Histoire de la maladie :**

Remonte à une semaine avant son admission par l'apparition de douleur abdominale sans notion d'hématurie ni de troubles mictionnels.

Cette symptomatologie évolue dans un contexte d'amaigrissement non chiffré et d'apyrexie.

- **Examen clinique :**

L'examen général :

Enfant conscient en assez bon état général stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, apyrétique.

Poids et taille à la moyenne

TA :95/60

L'examen abdominal :

Abdomen légèrement distendu

Sensibilité abdominale diffuse

Présence d'une masse de l'hypochondre droit au dépend du bord inférieur du foie dont les limites sont très difficiles à préciser ; dure à la palpation fixe ; douloureuse.

Pas de contact lombaire

Pas de splénomégalie

L'examen neurologique :

Conscient GCS a 15 PEER, une para parésie des 2 membres inférieurs avec une force musculaire cotée à 3/5 . Marche impossible avec aide, Pas de trouble sphinctériens.

Examen cardio-vasculaire :

Pouls présent et symétrique, B1 B2 bien perçus, systole diastole libres.

Examen pleuro-pulmonaire :

Thorax de morphologie normale, VV bien transmises, MV bien perçus, pas de râle.

Examen des aires ganglionnaires : libres.

Examen cutané : sans particularité.

Examen des articulations : libres.

Examen des OGE : sexe masculin.

- **Conclusion clinique** :

Enfant de 3 ans

ATCD : Demi-sœur décédée dans un contexte de fièvre sans document.

Hta menaçante reconstrôlée

Masse de l'hypochondre droit sans contact lombaire

- **Diagnostics à évoquer** :

Neuroblastome

Lymphome de burkitt

Néphroblastome

Hépatoblastome

- **Examens paracliniques** :

⇒ **Bilan radiologique:**

Echographie abdominale :

Volumineuse masse hyperéchogène hétérogène en retro péritonéal ; contenant des calcifications vascularisées au doppler venant au contact du hile et de la face inférieure du foie, cette masse mesure approximativement 68*56mm.

ADP hilaires hépatiques.

TDM TAP :

En faveur d'un neuroblastome à double localisation surrénalien droit et médiastinale postérieur avec ADP retro péritonéales et hilaire hépatique et lyse de D2.

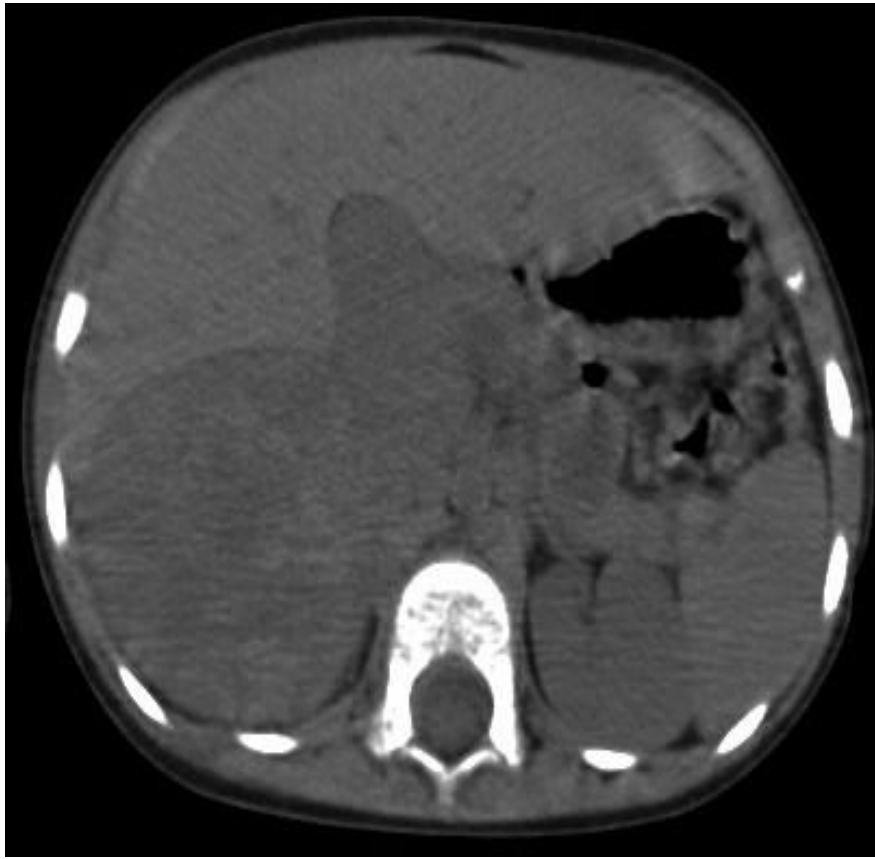


Figure 40 : TDM abdominale non injectée de Mohamed



Figure 41 : TDM abdominale de Mohamed objectivant la présence d'une masse surrénalienne droite .

Scintigraphie osseuse :

Métastases osseuses

⇒ **Biopsie d'une masse au niveau de la loge surrénalienne droite:**

Selon l'INPC : neuroblastome, stroma pauvre, peu différencié, MKI bas, âge > 18 mois, histo-pronostic défavorable.

⇒ **Médullogramme et biopsie ostéo médullaire des deux crêtes :**

Infiltration médullaire par une tumeur neuroblastique périphérique, classée selon L'INPC: neuroblastome, stroma pauvre, peu différencié, MKI bas, âge > 18 mois, histo-pronostic défavorable.

⇒ **Bilan biologique:**

Bilan de confirmation

Catécholamines : positifs

Acide homovalinique urinaire : 33,1 mg/24H soit 118,5 µmol

Acide vanimandélique : 7,9 mg/24H soit 25,7 µmol

Bilan de lyse tumorale :

acide urique=75 phosphore : 49 calcémie =102 k⁺ : 3,6

CRP=03 mg/l LDH 1728 Ferritinémie 195,2 ng/ml

HB: 9.2VGM =74 CCMH =34 gb : 6080 , pnn 1690 lymph : 4020

plt 133000

Le diagnostic duneuroblastome a donc été retenu

- **Evolution**

Le patient a été adressé en unité d 'oncologie pédiatrique .

Mis sous protocole du Neuroblastome NBL-MA-2010

Durant son hospitalisation :

Le patient a présenté des crises convulsives hemicorporelles droites Tonico-

cloniques avec réulsion des yeux + mâchonnement.

Examen clinique : enfant tachycarde à 197btm/mn

TA :180/100 mmHg glycémie : 0 ,98

Bilan métabolique correct : urée : 0 , 3 creat :5 na+ 136 k+ 3 ,9

Le patient a été mis sous protocole Loxen à la SAP à la dose de 2 gamma/kg/mn sous surveillance stricte de la TA marquant une diminution des chiffres tensionnels.

Après stabilisation des chiffres tensionnels il a été mis sous loxen par voie orale soit 1 cp deux fois/jour .

Age	Clinique	TA	Bilan hormonal /Radiologique	Diagnostic	traitement	Suivi et évolution
Cas 1	5ans HTA menaçante recontrôlée Obésité Signes de virilisation Morphotype cushingoïde	160/95 mm Hg	ACTH effondrée Hypercorticisme non freiné par la dexaméthasone Tdm :masse surrénalienne	corticosurréalome malin	-Inhibiteur calcique (AMEP® : 5mg 1cp/j) -Une exérèse chirurgicale	Défavorable : ↓ réapparition du sd de cushing ↓ chimiothérapie ↓ décès
Cas 2	2ans HTA menaçante recontrôlée Hyper androgénie Hyper pigmentation Avance staturale	170/85 mm Hg	↑DOC ↑17 OHP élevé	Déficit en 11 β hydroxylase	Hydrocortisone : 15 mg /m ² /jour LOXEN® 20mg : ½ cp. NORMATENS® 50mg	Immédiate : favorable Long cours : 3crises d'insuffisance surrénalienne (arrêt de traitement)
Cas 3	9ans HTA menaçante recontrôlée Hyper androgénie Hyper pigmentation Avance staturale Décompensation insuffisance surrénale	230/100 mm Hg	↑DOC ↑Testostérone ↑ACTH ↑Δ4 androsténédione HypoK+ IRM : urètre de type masculin TDM : hyperplasie des surrénales	Déficit en 11β hydroxylase	<u>Phase aigue :</u> Inhibiteur calcique en IV (crise) HSHC: 5mg/kg/6h (IV) <u>long cours :</u> Hydrocortisone 10mg : 1cp (2 fois/j). LOPRIL® 25mg : 1cp (3 fois/j). ZOTROL® 50mg : 1cp (2fois/j).	Perdue de vue
Cas 4	13ans HTA menaçante recontrôlée	170/90 mm Hg	↑DOC ↑Testostérone ↑ACTH	déficit en 11β hydroxylase	<u>Phase aigue :</u> Inhibiteur calcique (IV).	Favorable

		Syndrome de virilisation Hyperandrogénie clinique		<p>↑Δ4 androsténédione ↑ S-DHA ↑17 OH progestérone</p> <p>IRM : urètre de type masculin</p> <p>TDM : hyperplasie des surrénales</p>		<p>HSHC : 5mg/kg/6h (IV).</p> <p><u>long cours :</u> Hydrocortisone 10 mg : 1cp (2 fois/jour). Capen® 25mg : 1cp (3 fois/jour). .Loxen® 20mg : ½ cp (3fois/jour) Une génitoplastie</p>	
Cas 5	10ans	Céphalées en casque Sueurs profuses Aphasie Trouble de conscience	120/50 mm Hg puis à 160 mmHg/100	<p>Catécholamines urinaires élevé</p> <p>TDM : masse surrénalienne bilatérales</p>	Phéochromocytome	intervention chirurgicale	Favorable
Cas 6	7ans	Tuméfaction cervicale Signes d'hyperthyroïdie	160/95 mmHg	<p>TSH us effondrée T3 augmenté T4 diminué ↑ Anticorps anti récepteurs à la tsh ↑ AC anti récepteur à la TSH</p>	Maladie de Basedow	<p>DIMAZOL® 10 mg (CARBIMAZOL) .AVLOCARDYL® 10 mg (β-bloquant : PROPRANOLOL)</p>	<p>Pancytopenie ↓ leucémie aiguë lymphoïde de type B ↓ onco-pédiatrie</p>
Cas 7	2ans 8mois	Douleurs abdominales Masse abdominaes	95/60 mmHg	<p>Catécholamines + TDM TAP : neuroblastome à double localisation</p>	Neuroblastome	Chimiothérapie	<p>CC + TA :180 /100 Mis sous loxen à la sap + cp</p>

Tableau 1 : Récapitulation des observations

II. ÉPIDÉMIOLOGIE :

1. Le sexe :

La prédominance féminine est nette, 5 filles contre 1 garçon, avec un sexe ratio de 0.2 (G/F) (figure 42).

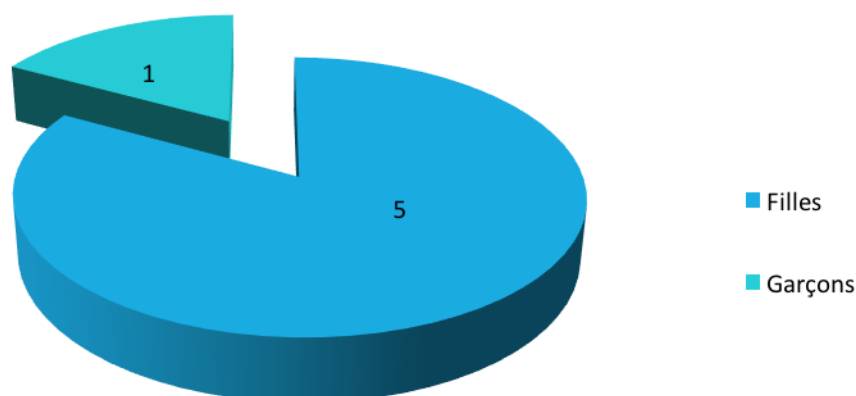


Figure 42 : Répartition des patients selon le sexe.

2. L'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 7 ans et 8 mois avec des extrêmes d'âge entre 2 ans et 13 ans (figure 43).

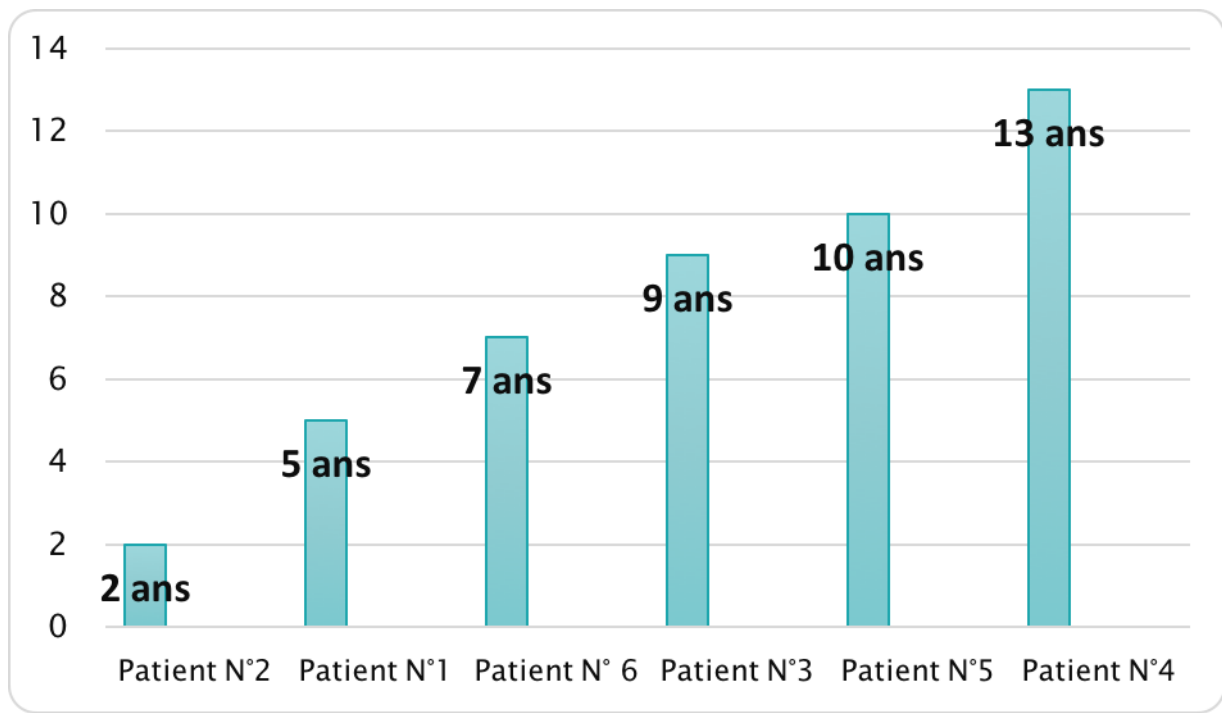


Figure 43 : Répartition des patients selon l'âge.

3. Terrain génétique :

Le mariage est consanguin chez deux patients, avec une consanguinité de 1^{er} degré chez le patient N°3 et de 2^{ème} degré chez le patient N°2, alors qu'il est non consanguin chez les autres patients (figure 44).

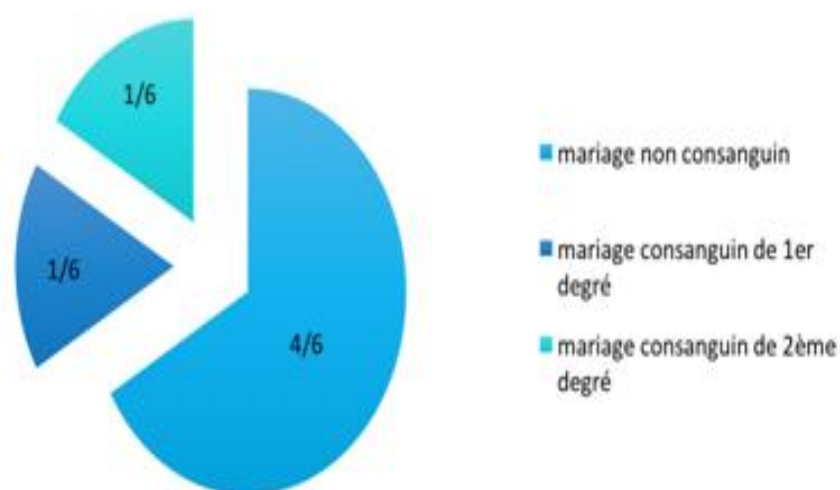


Figure 44 : Répartition des patients selon la consanguinité des parents.

4. L'origine géographique :

Quatre de nos patients sont de la région Fès–Boulemane, deux patients sont de la région Meknès–Tafilalet (figure 45).

Nombre de patients	Origine
2	Fès
1	Séfrou
1	Azrou
1	Tissa
1	Meknès

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

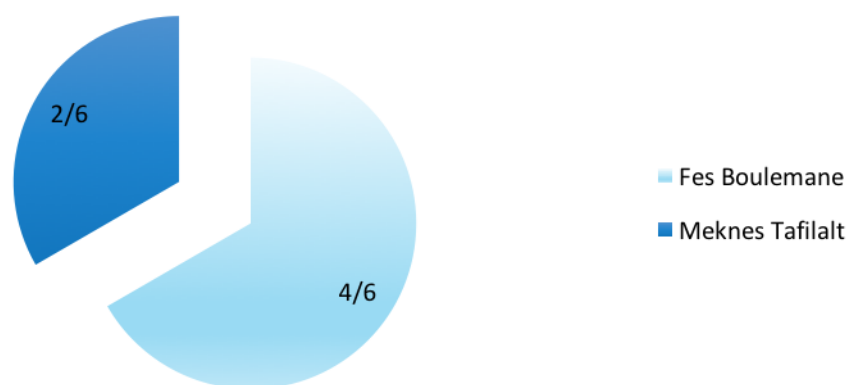


Figure 45 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

III. ANTÉCÉDENTS :

1. Personnels :

- Grossesses : dans notre série trois grossesses sont suivies, et trois non suivies.
- Age gestationnel : toutes les grossesses sont estimées à termes.
- Une patiente est suivie pour une probable hyperplasie congénitale des surrénales depuis l'âge de 1 mois mise sous hydrocortisone (observation N°3).
- Deux patients présentent la notion d'infections respiratoires à répétition (observation N°2 et N°6).
- Une patiente présente la notion d'infections intercurrentes à répétition depuis le bas âge (observation N° 4).
- Une patiente présente une trisomie 21 (observation N°6).

2. Familiaux :

- Grand-mère suivie pour goitre sous traitement de supplémentation (observation N°6).
- Notion de décès dans la famille :
- Deux décès dans la fratrie (G) (observation N°2).
- Quatre décès de cousins maternels (fièvre ? G+F) (observation N°4).
- Pas de notion de stérilité familiale.
- Pas de notion d'HTA familiale.
- Absence de cancers familiaux.

IV. LES DONNÉES CLINIQUES :

1. Motifs de consultation :

Dans notre série, les circonstances de découverte de l'hypertension artérielle endocrine sont très variables, en raison de la variabilité des étiologies endocriniennes en cause (tableau 3).

Motif de consultation	Nombre de cas
Obésité, signes de virilisation	1
Détresse respiratoire	1
Crise douloureuse abdominale	1
Vertige, asthénie, fièvre	1
Trouble de la conscience	1
Tuméfaction cervicale	1

Tableau 3 : les circonstances de découverte de l'HTA.

2. Délai de consultation :

Le délai de consultation, définit comme l'intervalle séparant le début des premiers signes cliniques et la consultation, varie dans notre série entre 1 mois et 12ans et 10 mois, avec une moyenne de 2 ans et 4 mois.

3. Signes fonctionnels :

Le polymorphisme clinique de notre entité pathologique se manifeste chez nos patients par une richesse et une variabilité des signes fonctionnels (tableau 4).

Signes fonctionnels	Nombre de patients
Céphalées	3
Vertiges	1
Fièvre	4
Douleurs abdominales	2
Vomissements	2
Diarrhée	1
Toux	1
Asthénie	1
Nervosité	1
Raucité de la voix	2
Prise pondérale	1
Amaigrissement	1
Anomalie de différenciation sexuelle	2
Lourdeur de l'hémicorps	1

Tableau 4 : Répartition des patients en fonction des signes fonctionnels.

4. Signes physiques :

Un examen clinique complet a été bien conduit à la recherche d'une cause secondaire d'HTA, cet examen a montré les résultats suivants :

a. L'hypertension artérielle :

Dans notre série, les résultats de mesure de l'hypertension artérielle en se référant à la courbe de référence de la tension artérielle en fonction de la taille (annexe2) sont les suivants (tableau 5) :

Stades	Nombre de cas	Pourcentage%
HTA menaçante	5	100%
HTA confirmée	0	0%
HTA limite	0	0%

Tableau 5 : les stades de l'HTA.

Sur les 6 cas, nous n'avons noté aucun cas d'HTA limite, ceci est expliqué par le fait que dans notre étude l'HTA est d'origine secondaire.

b. Taille :

La taille des patients varie entre 96cm et 149 cm avec une moyenne de 123,66 cm.

Les déviations standards sont variables chez les patients entre -1 et +3DS :

DS de la taille :

- Deux patients présentent +3DS.
- Un seul patient présente une taille normale.

Avance staturale 2/6

- Trois patients présentent -1DS.

c. Poids

Le poids des patients varie entre 18 Kg et 45 Kg avec une moyenne de 26,66 Kg.

DS du poids :

- Deux patients présentent +3DS.
- Un patient présente +1DS.
- Un patient présente un poids normal.
- Deux patients présente -2 DS

➤ *Retard pondéral 1/6*

Avance pondérale 2/6

d. Indice de masse corporelle :

(IMC) est calculé pour chaque patient, le résultat varie entre 13,61 Kg/m² et 21,7 Kg/m², avec une moyenne de 17,3 Kg/m².

Patients	Age (ans)	Déviations standards		IMC (percentiles)
		Poids	Taille	
Patient N°1	5 ans	+3DS	M	>97 ^e
Patient N°2	2 ans	+3DS	+3DS	>97 ^e
Patient N°3	9 ans	+1DS	+3DS	10 ^e <IMC<25 ^e
Patient N°4	13 ans	M	-1DS	75 ^e <IMC<90 ^e
Patient N°5	10 ans	-1DS	-1DS	10 ^e <IMC<25 ^e
Patient N°6	7 ans	-1DS	-1DS	10 ^e

Tableau 6 : Données des mensurations poids-taille

e. Morphotype Cushingoïde :

Retrouvé chez un seul patient (observation N°1).

f. Signes d'hyper androgénie :

– <u>Acné :</u>								
Retrouvée chez deux patients : au niveau du visage (observation N°1), au niveau du visage et du dos (observation N°4).								
– <u>Raucité de la voix :</u>								
Retrouvée chez trois patients (observation N°1, N°3 et N°4).								
– <u>Syndrome de virilisation :</u>								
L'anomalie de différenciation sexuelle à des stades de Prader IV a été retrouvée chez deux patients (observation N°3 et N°4), témoignant de la sécrétion des hormones sexuelles masculines.								
– <u>Pilosité pubienne :</u>								
Retrouvée chez trois patients :Duvet pubien (observation N°1). Pilosité pubienne triangulaire d'aspect masculin (observation N°3).Pilosité pubienne allant de la racine de la cuisse jusqu'à l'ombilic (observation N°4).								
– <u>Hirsutisme :</u>								
Retrouvé chez trois patients : Hypertrichose au niveau des membres supérieurs et inférieurs et au niveau du dos (observation N°1).Un duvet au niveau du visage (observation N°3).								
Un hirsutisme de la face (observation N°4) obligeant la patiente à se raser								
– <u>Verge développée :</u>								
Retrouvée chez un seul patient de 2 ans (observation N°2) avec une verge faisant 8.5 cm de longueur.								
<u>Puberté précoce :</u> Tableau 7: stade Tanner des patients.								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients</th> <th>Stade Tanner</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patient N°2</td> <td>P1G1</td> </tr> <tr> <td>Patient N°3</td> <td>IV de Prader</td> </tr> <tr> <td>Patient N°4</td> <td>IV de Prader</td> </tr> </tbody> </table>	Patients	Stade Tanner	Patient N°2	P1G1	Patient N°3	IV de Prader	Patient N°4	IV de Prader
Patients	Stade Tanner							
Patient N°2	P1G1							
Patient N°3	IV de Prader							
Patient N°4	IV de Prader							

g. Insuffisance surrénale :

– Mélanodermie :

L'hyperpigmentation est retrouvée chez trois patients : au niveau des mamelons et de la verge (observation N°2), au niveau des mamelons et du bassin (observation N°3), et au niveau des mamelons (observation N°4). Elle témoigne de l'hypersécrétion de l'ACTH.

– Ictère :

Retrouvé chez un seul patient (observation N°3).

h. Déficit moteur :

Rapporté chez un seul patient (observation N°5) : hémiplégie droite avec participation faciale.

i. Fièvre :

Retrouvée chez 2 patients avec une T° à 38°C et 40°C (observation N°3 et N°5).

j. Déshydratation :

Retrouvée chez un seul patient : déshydratation modérée à 10% (observation N°3).

V. BILAN ÉTIOLOGIQUE :

1. Bilan hormonal :

a. Bloc enzymatique et Hyperandrogénie

– La 17 hydroxprogestérone :

Ce dosage est réalisé chez deux patients, avec des résultats élevés par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge de chaque patient :

- ✓ Patient N°2 : 3,73 ng/ml
- ✓ Patient N°4 : 33 ng /ml

– Desoxy corticostérone :

Ce dosage est réalisé chez trois patients avec des résultats élevés (figure 46):

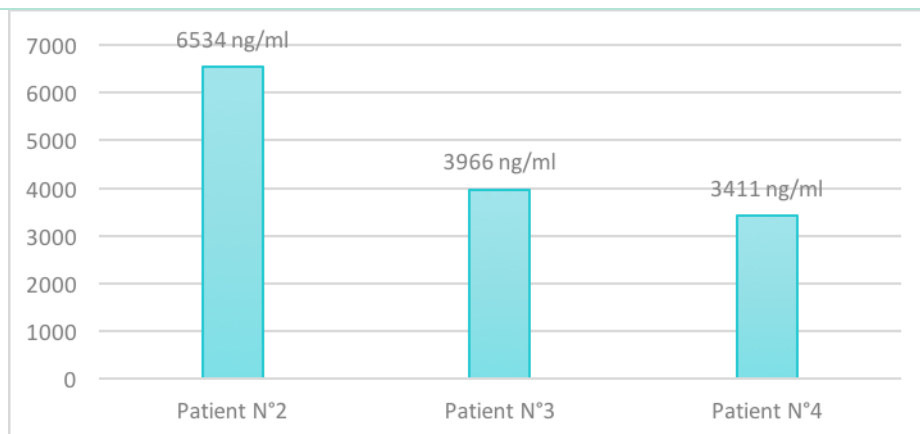


Figure 46 : taux plasmatique de la DOC mesurée (ng/ml)

– Testostérone :

Les valeurs de la testostérone sont variables en fonction du sexe et aussi de l'âge, quatre patients ont bénéficié de ce dosage.

Les taux sont élevés chez tous les patients ayant bénéficié de ce dosage, et varient entre 1,10ng/ml et 8,87ng/ml avec une moyenne de 4,23ng/ml.

– **S DHEA** : (VN = 0 ,17 0,3 µg/dl)

Trois dosages sont réalisés (patients N° : 1, 3 et 4), ils ont montré des taux élevés (figure 47) :

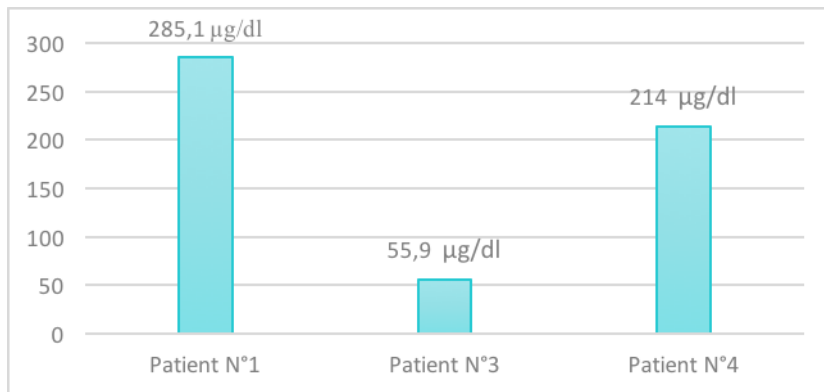


Figure 47 : taux plasmatique de la S-DHEA mesurée (µg/dl).

b. Hypercorticisme

– **Cortisol** :

Les dosages sont réalisés à 8h du matin chez quatre patients (figure 48) :

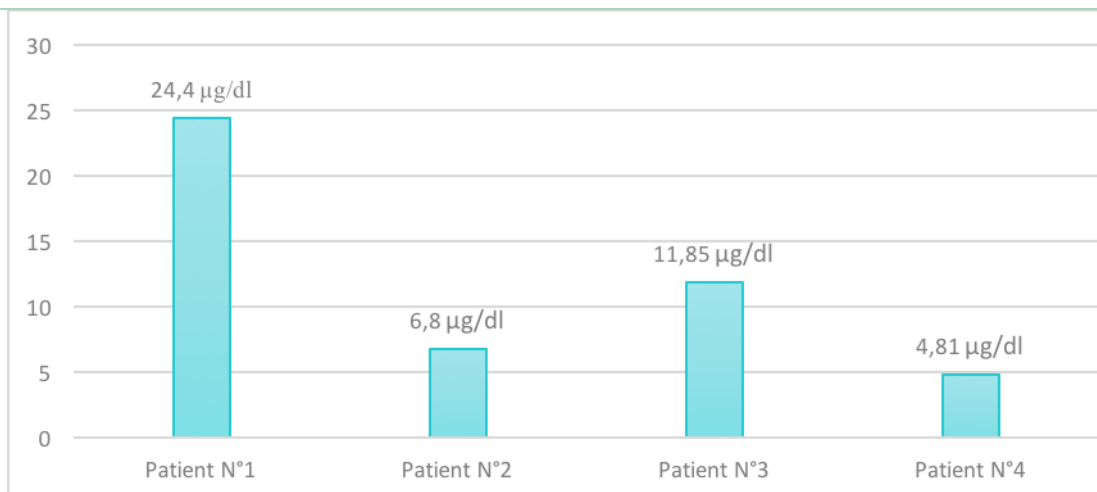


Figure 48 : taux plasmatique du cortisol à 8h du matin mesuré (µg/dl)

Le cortisol plasmatique est élevé chez un seul patient (patient N°1).

– **ACTH : (VN=29±9)**

Ce dosage est réalisé chez trois patients :

Patient N°1 : 3,7 pg/ml.

Patient N°3 : 82,3 pg/ml.

Patient N°4 : 102,2 pg/ml.

c. **Bilan thyroïdien**

TSH : (VN =0 ,35– 4,94 µUI/ml)

Ce dosage est réalisé chez deux patients :

✓ Patients N°1 : 0,545 µUI/ml.

✓ Patient N°6 : 0,001 µUI/ml.

LT3 -LT4 :

✓ **Dosage de la LT4** : effectué chez deux patients,

Normal chez le patient N°1,

Élevé chez le patient N°6 (4 pmol/l).

✓ **Dosage de la LT3** : réalisé chez deux patients,

✓ normal chez le patient N°1, et élevé chez le patient N°6

(>39 pmol/l).

d. **FSH- LH :**

Les taux de la FSH et la LH réalisés chez les quatre patients (patients N°: 1, 2, 3 et 4) sont normaux.

e. Dosage des catécholamines urinaires :

Fractionnés sur urines de 24h est réalisé chez un seul patient (observation n°5) revenant élevé : Dopamine : 2,97 micro mol/24h (valeur normale <0,5 micro mon/24h).

2. Bilan radiologique :**a. L'échographie abdomino-pelvienne :**

L'échographie abdomino-pelvienne est réalisée chez cinq de nos patients avec les résultats suivants (tableau 8) :

L'échographie abdomino-pelvienne	Nombre de cas
Sans anomalie	1 (patient N°2)
lésion surrénalienne unilatérale	1 (patient N°1)
lésions surrénaliennes bilatérales	1 (patient N°5)
Augmentation du volume des surrénales	1 (patient N°4)
Présence des organes génitaux internes	1 (patient N°3)

Tableau 8 : résultats de l'échographie abdomino pelvienne chez nos patients

b. TDM abdomino-pelvienne :

Réalisée chez 3 patients, les résultats sont différents (tableau 9):

Patients	Résultats de la TDM
Patient N°1	Volumineuse masse au niveau de la loge surrénalienne gauche, de contours lobulés ,bien limitée, de densité tissulaire contenant des calcifications fines, rehaussées de façon hétérogène après contraste délimitant des zones de nécrose, et traversés par des vaisseaux.
Patient N°4	Hypertrophie symétrique globale et homogène des 2 surrénales, absence de visualisation de l'utérus.
Patient N°5	Lésion surrénalienne droite tissulaire, qui se rehausse de façon intense et hétérogène, présentant une nécrose centrale, cette lésion est bien limitée, ses contours sont réguliers, n'infiltrant pas les structures avoisinantes. Nodule tissulaire gauche, hypo dense, qui se rehausse de façon intense et homogène par le produit de contraste, arrondi, bien limité, de contours réguliers.

Tableau 9 : résultats de la TDM abdomino-pelvienne

c. L'échographie cervicale :

Réalisée chez un seul malade (observation N°6), permettant d'apprécier la taille de la thyroïde, son homogénéité, la vascularisation et la présence ou non de nodule.

Chez le patient N°6, l'échographie cervicale a objectivé une hypertrophie modérée globale de l'ensemble de la glande thyroïde qui est homogène, sans image nodulaire, avec un lobe droit mesurant 1.88/1.7 cm et un lobe gauche mesurant 2.1/1.8 cm, petite ADP de 0.8cm au niveau de la région jugulo carotidienne gauche.

d. TDM cérébrale :

Réalisée chez une seule patiente objectivant une image d'accident vasculaire cérébral ischémique.

3. Holter tensionnel :

Il est réalisé chez quatre patients (observation n°1.2.4.6), les résultats sont les suivants :

1. Profil d'HTA confirmé chez trois patients (observation n°1.2.4)
2. Normal chez un patient (observation n°6)

4. Caryotype :

Le caryotype a été réalisé chez trois patients, il est de type féminin (46XX) chez 2 patientes (observation N°3 et N°4), et de type masculin (46 XY) chez 1 patient (observation N°2).

L'erreur de sexe n'est pas constatée chez les trois patients.

VI. BILAN DE RETENTISSEMENT**1. Bilan biologique****a. Ionogramme sanguin :**

L'hypokaliémie est retrouvée chez une patiente présentant un syndrome de Cushing, et chez trois patients présentant un déficit en 11 β hydroxylase.

b. Numération formule sanguine :

Une anémie hypochrome microcytaire est retrouvée chez un seul patient (observation n°2).

Une hyperleucocytose est retrouvée chez cinq patients (Observation n°1.2.3.4.5).

c. Autres :

Dosage des ARTSH : réalisé chez un seul patient (observation n°6), revenant positif : 28,6 (valeur normale <1 UI/ml).

Protéinurie de 24h est réalisée chez un seul patient (observation n°5) : négative.

Dosage des AC anti TPO : effectué chez un seul patient (observation n°6), revenant positif : 1000 (valeur normale <5,61 UI/ml).

2. L'électrocardiogramme :

Il est réalisé chez deux patients, les résultats sont les suivants :

Hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauche avec des troubles de repolarisation non systématisés (observation N°3).

Un remaniement électrique en septo-apical (observation N°5).

3. Bilan radiologique :**a. L'échocardiographie :**

Réalisée chez cinq patients (observation N°1, 2, 3, 4 et 5), objectivant une hypertrophie ventriculaire gauche en rapport avec une hypertension artérielle négligée.

b. Fond d'œil :

Dans notre étude, on a réalisé le fond d'œil chez un seul malade, et il s'est révélé normal.

c. Radiographie osseuse du poignet gauche (âge osseux) :

L'étude de l'âge osseux est préconisée chez cinq de nos patients avec les résultats suivants (tableau 10) :

Patients	Age chronologique (ans)	Age osseux (ans)	Conclusion (âge osseux)
Patient N°1	5 ans	2 ans et 6 mois	Retardé
Patient N°2	2 ans	6 ans	Avancé
Patient N°3	9 ans	12-13 ans	Avancé
Patient N°4	13 ans	15 ans	Avancé
Patient N°6	7 ans	7 ans	Compatible

Tableau 10 : Age osseux des patients

d. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique est réalisée chez cinq de nos patients. Elle met en évidence des opacités micronodulaires chez une patiente (observation N°1) et un foyer pulmonaire para cardiaque droit chez un patient (observation N°2). Elle est sans particularité chez les autres malades

e. Génitographie :

Réalisée chez une seule patiente (observation N°4), permettant la visualisation d'une seule gonade.

f. IRM pelvienne :

Réalisée chez deux patients, les résultats sont les suivants (tableau 11):

Patients	Résultats de l'IRM
Patient N°3	Utérus et cavité vaginale en place, formations latéro utérine en rapport avec les deux ovaires, présence d'un urètre de type masculin.
Patient N°4	Utérus+cavité vaginale hypoplasiques

Tableau 11 : résultats de l'IRM pelvienne.

VII. BILAN INFECTIEUX :

- La CRP est augmentée chez trois patients, les valeurs retrouvées sont les suivantes :

Observation n°3 :140 mg/l ;

Observation n°4 :139 mg/l ;

Observation N°5 : 136 mg/l, avec une moyenne de 138,3mg/l.

- La PL est réalisée chez un seul malade (observation n°5) : 25 éléments blancs/mm³, à prédominance lymphocytaire, une glycorachie et une proteinorachie normales, et un examen direct négatif.

VIII. LES ÉTIOLOGIES :

Dans notre étude, les étiologies de l'hypertension artérielle endocrine sont dominées par les causes surrénaliennes 5/6, les autres causes ne représentent que 1/6 (figure 49).

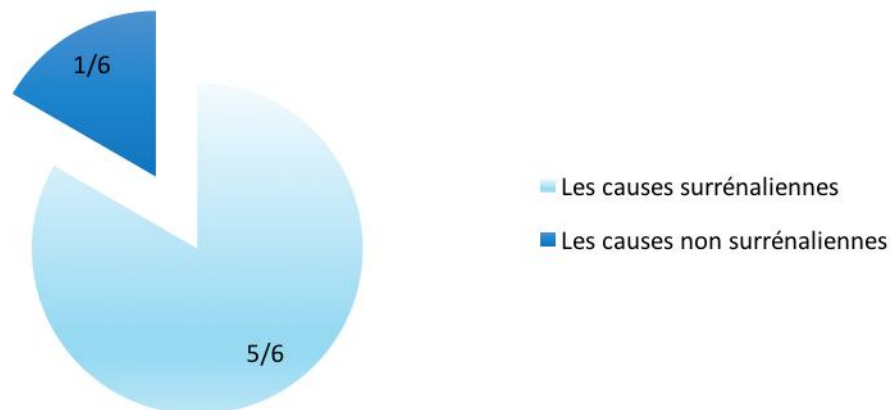


Figure 49 : les étiologies de l'hypertension artérielle endocrine.

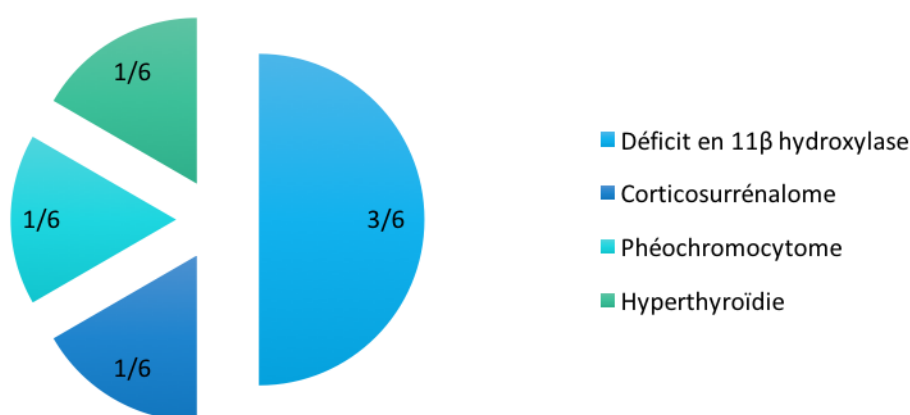


Figure 50 : répartition des étiologies de l'hypertension artérielle endocrine.

IX. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

1. Traitement de la phase aiguë :

La réhydratation est préconisée chez un seul patient (observation n°3).

La correction des troubles hydro-électrolytiques est réalisée chez 4 patients (observations n° 1.2.3.4).

Traitement par HSCH en IV chez 2 patients (observations n° 3.4).

Le traitement anti hypertenseur est utilisé chez deux patients (observation n° 3.4), ce traitement est à base d'inhibiteur calcique en IV.

1. Traitement au long cours :

L'hydrocortisone par voie orale est préconisé chez trois patients (observation n°2.3.4) à la dose de 10-20 mg/m²/J.

Un seul patient (observation n°6) est mis sous anti thyroïdiens de synthèse CARBIMAZOL pour freiner la sécrétion des hormones thyroïdiennes, la posologie est de 1 mg/kg/jour.

Traitement antihypertenseur (voir tableau 12) :

Patients	Diagnostic	Traitement
Patient n°1	Corticosurréalome	Inhibiteur calcique
Patient n°2	Déficit en 11 β hydroxylase	Inhibiteur calcique + β bloquant
Patient n° 3	Déficit en 11 β hydroxylase	β bloquant + IEC
Patient n°4	Déficit en 11 β hydroxylase	Inhibiteur calcique + IEC
Patient n°5	Phéochromocytome	β bloquant + IEC
Patient n°6	Hyperthyroïdie	β bloquant

Tableau 12 : les traitements antihypertenseurs des patients .

2. Chirurgie :

Deux patients ont été proposé pour intervention chirurgicale, ayant consisté en une exérèse chirurgicale d'une masse surrénalienne unilatérale (observation n°1), et bilatérale (observations n°1.6).

La cure chirurgicale de l'anomalie de différenciation sexuelle est indiquée chez deux patients (observations n°3.4).

X. L'ÉVOLUTION :

1. L'évolution immédiate :

Favorable chez tous nos patients, l'amélioration clinique est observée chez tous les patients avec normalisation des chiffres tensionnels.

2. Le suivi :

Le suivi est irrégulier chez un seul patient (observation n°2), suivi régulier pour les autres patients.

- **Récidive tumorale avec métastase :** Une patiente a présenté une récurrence tumorale après chirurgie avec métastase à distance, elle est décédée dans les suites de sa première cure de chimiothérapie.
- **Les accidents de décompensation :** Un patient a présenté plusieurs épisodes de décompensation secondaire à un arrêt du traitement.
- Une patiente suivie pour trisomie 21 a développé au cours de son suivi une leucémie aigue lymphoïde de type B.
- Les effets secondaires du traitement : Aucuns des patients suivis n'a présenté des anomalies en rapport avec la prise médicamenteuse.

DISCUSSION

I. GÉNÉRALITÉS SUR L'HTA DE L'ENFANT :

1. Définition de l'HTA de l'enfant

Les valeurs tensionnelles physiologiques varient avec la croissance. Donc, les normes durant l'enfance, contrairement à la définition en fonction du risque chez les adultes, sont définies par la comparaison à des collectifs témoins sains, de même âge et de même taille. Ces courbes statistiques des valeurs normales de tension artérielle (TA) chez les enfants et adolescents ont été établies par plusieurs études.

Pour la Société française de néphrologie pédiatrique, on se réfère aux courbes de la pression artérielle (PA) en fonction de la taille et du sexe établies à Nancy (annexe 1).

Trois niveaux d'HTA sont distingués (1) :

- HTA limite ou modérée : entre le 97,5^e percentile et 10 mm Hg au-dessus de ces valeurs.
- HTA confirmée : entre +10 et +30 mmHg au dessus du 97,5^e percentile.
- HTA immédiatement menaçante : au-delà de +30 mmHg au dessus du 97,5^e percentile.

Le quatrième rapport de l'étude américaine a révisé ces niveaux de définition de l'HTA (annexe 2), en distinguant (2) :

- Pré hypertension : entre le 95^e et le 99^e percentile ou si la PA dépasse 120/80 mm Hg.
- HTA de stade 1 : entre le 95^e percentile et le 99^e percentile + 5mm Hg.
- HTA de stade 2 : PA au-dessus de 99^e percentile + 5 mm Hg.

La comparaison entre ces options de définition montre que la classification française pourrait conduire à sous-estimer l'incidence de l'HTA ou la classification américaine à la surestimer (3).

2. Epidémiologie

La prévalence de l'HTA chez les enfants dans le monde est difficile à évaluer du fait de nombreuses variabilités régionales (4).

Cependant, selon les données récentes, on peut estimer la prévalence de l'HTA infantile de 2,5 à 5% et celle de la pré-HTA de 10 à 15% selon les pays et la méthodologie des études (5).

La fréquence de l'HTA endocrine par rapport aux différentes étiologies de l'HTA est de 1 à 8% .

3. Valeurs normales de la tension artérielle

Les valeurs tensionnelles physiologiques varient avec la croissance. Notamment, elles augmentent de manière importante au cours de la puberté masculine.

Il est donc impossible ; contrairement aux adultes ; de définir l'HTA par une valeur seuil. Les normes pendant l'enfance sont définies en comparaison avec des cohortes de témoins sains ; de même sexes ; de même âge et de même taille (courbes de percentile) (2) (4) .

Ces courbes statistiques des valeurs normales de la TA ont été établies par plusieurs études.

Aux états unis ; il s'agit de la quatrième révision de la Task Force on Blood Pressure in Children ; qui rassemble les données de plus de 70000 enfants de différentes ethnies (5). Le percentile de la TA est exprimé pour chaque sexe en fonction de l'âge et du percentile de taille 'annexe 1'

En France, la Société de Néphrologie Pédiatrique a retenu les valeurs de l'étude menée à Nancy en 1980 sur 17067 enfants de 4 à 18 ans (7). Les valeurs observées sont exprimées sous forme de graphiques en percentile en fonction de la taille pour chaque sexe 'annexe 2'

Ces résultats ont été intégrés à une étude européenne pour un total de 28043 enfants, en 1991 (8) .

Des normes plus récentes ont été proposées en Europe ; notamment en Allemagne, suite à l'étude des données de plus de 12000 enfants de 3 à 17 ans ayant un poids inférieur au 90 percentile ; entre 2003 et 2006 (9) .

En France en 2012, Mellerio et al ont aussi proposé des normes suite à l'examen de près de 2000 enfants en bonne santé âgés de 7 à 20ans (10). L'utilisation de ces normes plus récentes n'est cependant pas recommandée.

Selon les recommandations de 2010 de la société européenne d'hypertension ESH, les valeurs américaines doivent être considérées comme des valeurs de référence (11) .

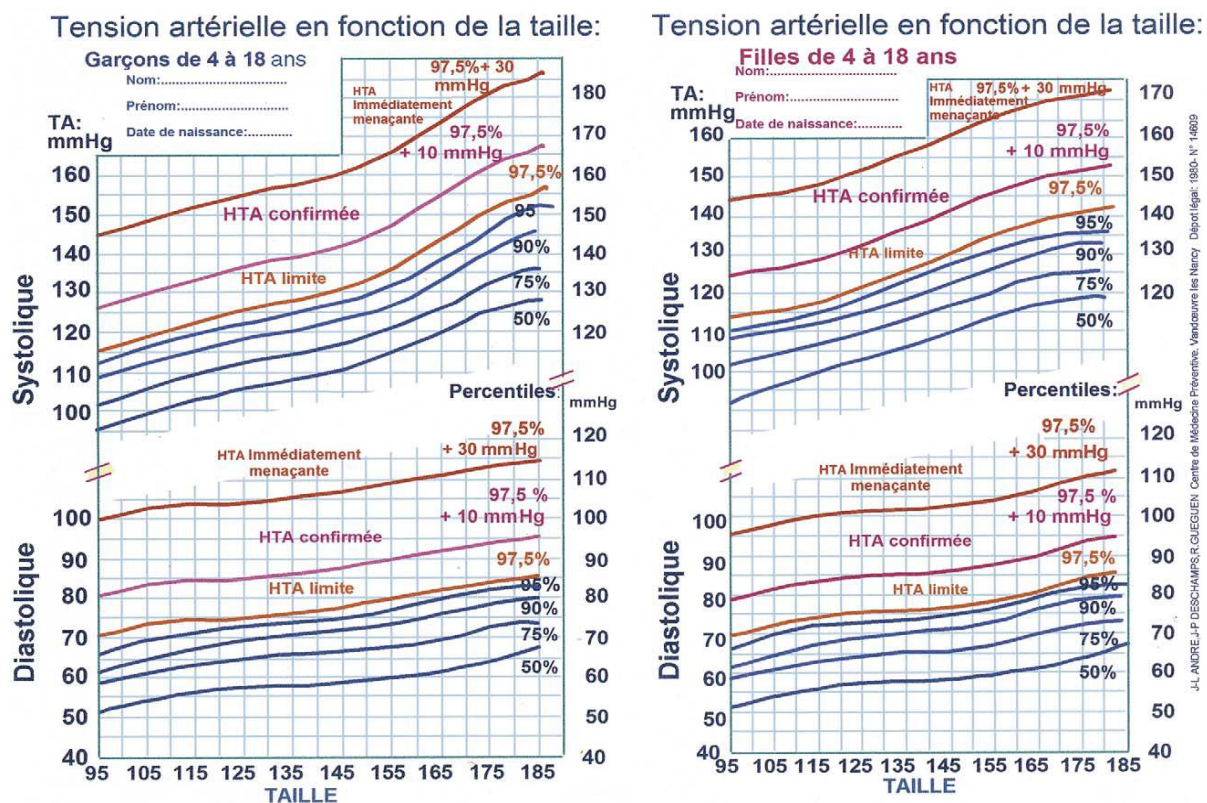


Figure 51_ : Pression artérielle des garçons et des filles de 4 à 18 ans en fonction de la taille. Étude de Nancy et seuils de l'hypertension artérielle (HTA) (Société de néphrologie pédiatrique).

On peut comparer ces données à celles de la Task Force on blood pressure in children (1987) effectuée aux Etats Unis et qui a rassemblé les données mesurées dans plusieurs centres et ethnies. (7,12)

La comparaison des valeurs établies par ces deux études montre des différences de +2 à +4 mmHg pour la PAS et -2 à -7 mmHg pour la PAD.

Mais la Task Force a retenu la phase IV comme définition de la PAD et présente ses valeurs par classe d'âge, en indiquant simplement la moyenne des tailles observées pour chacune d'elles. (3,12,13)

4. Mesure de la TA chez l'enfant :

La mesure de la TA chez l'enfant impose de respecter les conditions de mesure dans lesquelles les normes auxquelles on se réfère ont été établies.

4.1. Les conditions de mesure liées à l'enfant :

La mesure de la pression artérielle doit se faire dans le calme, après un repos allongé d'au moins 5 min. La position assise, et encore plus la position couchée, diminue les chiffres tensionnels (10).

4.2. Les conditions de mesure liées à l'appareillage :

a. Manomètre:

Le manomètre à mercure est l'appareil de référence qui reste encore le plus fiable, mais le manomètre anéroïde le remplace maintenant vu l'éviction du mercure pour des raisons environnementales (14).

b. Brassard :

C'est le facteur le plus important de variabilité des résultats : il doit être adapté au bras de l'enfant. Par convention, la largeur de la vessie en caoutchouc à l'intérieur du brassard doit correspondre à 40 % de la circonférence du bras, et sa longueur doit

couvrir 80 à 100 % du bras (annexe 3). Il est donc important de disposer de plusieurs tailles de brassards.

L'utilisation d'un brassard trop étroit majore les chiffres dans des proportions pouvant dépasser 12mmHg et, inversement, l'utilisation d'un brassard trop large minore les résultats (15).

On doit donc disposer de plusieurs brassards permettant un choix approprié (annexe 4).

5. Système de détection :

a. La méthode oscillométrique automatisée :

C'est la méthode classique et la plus courante, mais son application chez le nouveau-né et le jeune nourrisson est parfois difficile, elle consiste à placer le stéthoscope en regard de l'artère humérale au pli du coude sans qu'il soit comprimé par le brassard (16).

La pression artérielle systolique est définie par l'apparition des bruits artériels (phase I de KOROTKOFF), et la pression artérielle diastolique est définie par la disparition des bruits (phase V de KOROTKOFF). Certains retiennent comme pression artérielle diastolique celle qui correspond à l'assourdissement des bruits (phase IV de KOROTKOFF) (17).

b. La méthode auscultatoire :

Elle permet plus facilement des séries de mesures répétées, mais ne dispense pas du choix d'un brassard approprié et d'un calme minimal. Elle permet de mesurer de façon fiable et de monitorer à un rythme choisi la PAS, la PAM, la PAD et la fréquence cardiaque. L'inconvénient est qu'elle est sensible aux mouvements du patient (18).

II. CONDUITE À TENIR EN PRATIQUE :

1. Recommandation actuelles :

Le groupe de travail américain sur l'HTA (*National High Blood Pressure Education Program Working Group*), ainsi que la Société Européenne d'hypertension (ESH) recommandent une prise de TA annuelle pour tous les enfants à partir de 3 ans, quels que soient les antécédents et leurs éventuels facteurs de risque (19).

2. Conduite à tenir en cas d'HTA limite :

Les difficultés dans ces circonstances sont de ne pas méconnaître une HTA secondaire débutante et d'évaluer le risque de survenue d'une future HTA de l'adulte. L'expérience montre que, dans la majorité des cas, l'enfant est asymptomatique et que, le plus souvent, aucune étiologie n'est retrouvée (19). En présence d'une HTA limite, les mesures sont répétées dans de bonnes conditions pour affirmer le diagnostic.

La conduite à tenir est schématisée en annexe (annexe 6).

3. Conduite à tenir en cas d'HTA confirmée :

En cas d'HTA confirmée sur plusieurs mesures, la conduite à tenir pour affirmer le diagnostic et préciser l'étiologie est du ressort du spécialiste cardio- néphro- ou endocrino - pédiatre (19).

La démarche diagnostique est schématisée en annexe (annexe 7).

III. ÉTIOLOGIES DE L'HTA ENDOCRINE : (20)

Chez les enfants de moins de 6 ans, l'HTA est le plus souvent secondaire. A partir de la fin de la première décennie, l'HTA essentielle devient plus fréquente (annexe 4).

Les causes rénales (parenchymateuses ou réno-vasculaires) sont les plus fréquentes (67 à 80% des cas).

Les causes endocriniennes sont rares (1 à 8% des cas). Les autres étiologies d'HTA secondaire sont vasculaires, neurologiques, iatrogènes ou métaboliques.

Toutes les étiologies détaillées sont rapportées en annexe (annexe 5).

A. HTA D'ORIGINE SURRÉNALIENNE :

Les maladies des glandes surrénales constituent des causes importantes d'HTA endocrine. Elles sont liées à une sécrétion excessive d'hormone provenant des zones corticales ou médullaires de la glande surrénale. En effet, un excès de production de stéroïdes hormonaux corticosurrénaux ou médullosurrénaux, peut élever les chiffres tensionnels et induire une véritable HTA.

Les deux principales étiologies surrénales d'HTA sont :

⇒ Hyperaldostéronisme primaire (HAP) ; lié à une hyperproduction d'aldostérone d'origine corticosurrénale .

⇒ Phéochromocytome, lié à un excès d'hormones traditionnellement sécrétées par la médullosurrénale.

1. Rappel anatomo-physiologique [21,22,23]

1.1. Bases anatomiques et fonctionnelles de la glande surrénale :

Les glandes surrénales sont les plus vitales des glandes endocrines. Elles ont un rôle fondamental dans la régulation tensionnelle, les métabolismes, et l'adaptation au stress.

Chaque surrénale est située en position antéro-supérieure par rapport au rein homolatéral et elle est irriguée par les artères surrénales. (figure 52)

De forme pyramidale, la glande surrénale pèse entre 4 et 6 grammes chez un adulte normal. Entourée d'une capsule de fibroblastes et collagène.

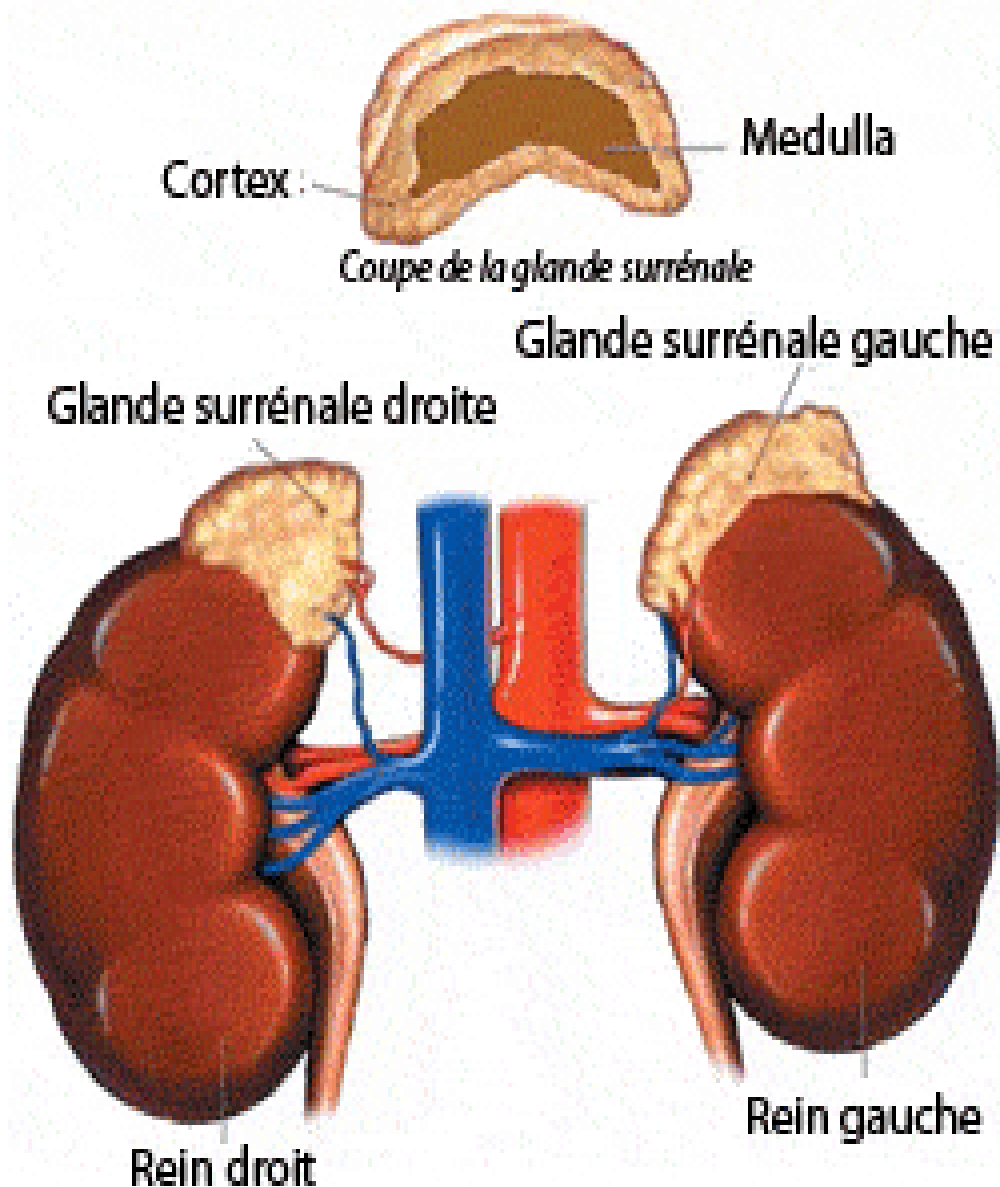


Figure 52 : Anatomie de la glande surrénale

http://sc-de.fr/chirurgie-endocrinienne/surrenales_508

Elle est divisée en deux structures : la médullosurrénale, d'origine ectoblastique et la corticosurrénale d'origine mésoblastique.

D'une part, la corticosurrénale est responsable de la production des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes et des androgènes au sein de trois zones glomérulée, fasciculée et réticulée, fonctionnellement distinctes .

D'autre part, la médullosurrénale participe à la production des catécholamines, qu'assure en réalité l'ensemble du tissu chromaffine diffus dans l'organisme (figure 53).

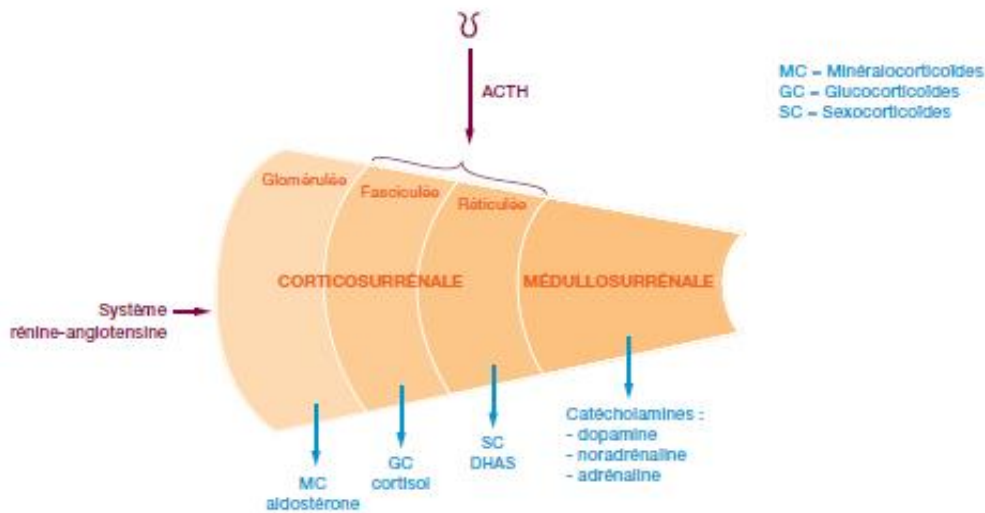
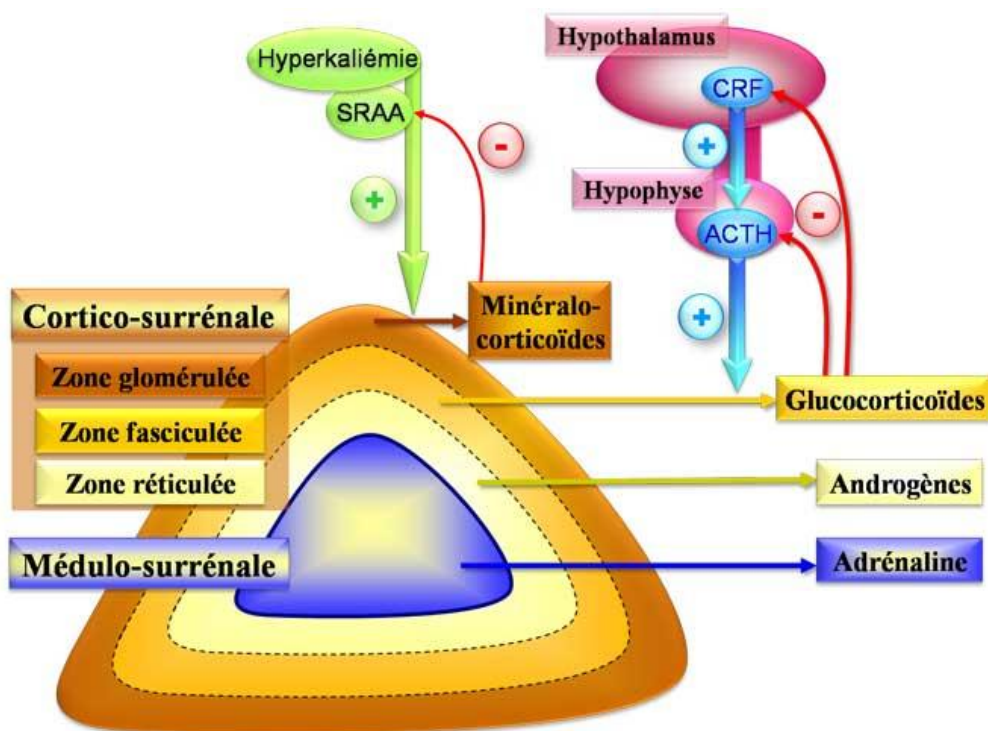


Figure 53 : organisation fonctionnelle de la surrénale.

1.2. Physiologie des glandes surrénales :



http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_su_ph.html

Figure 54 : Physiologie surrénalienne

1.2.1. PHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRÉNALE :

Elle est responsable de la synthèse de trois types d'hormones stéroïdes :

- ✓ Les minéralocorticoïdes
- ✓ Les glucocorticoïdes
- ✓ Les androgènes.

a. Les minéralocorticoïdes :

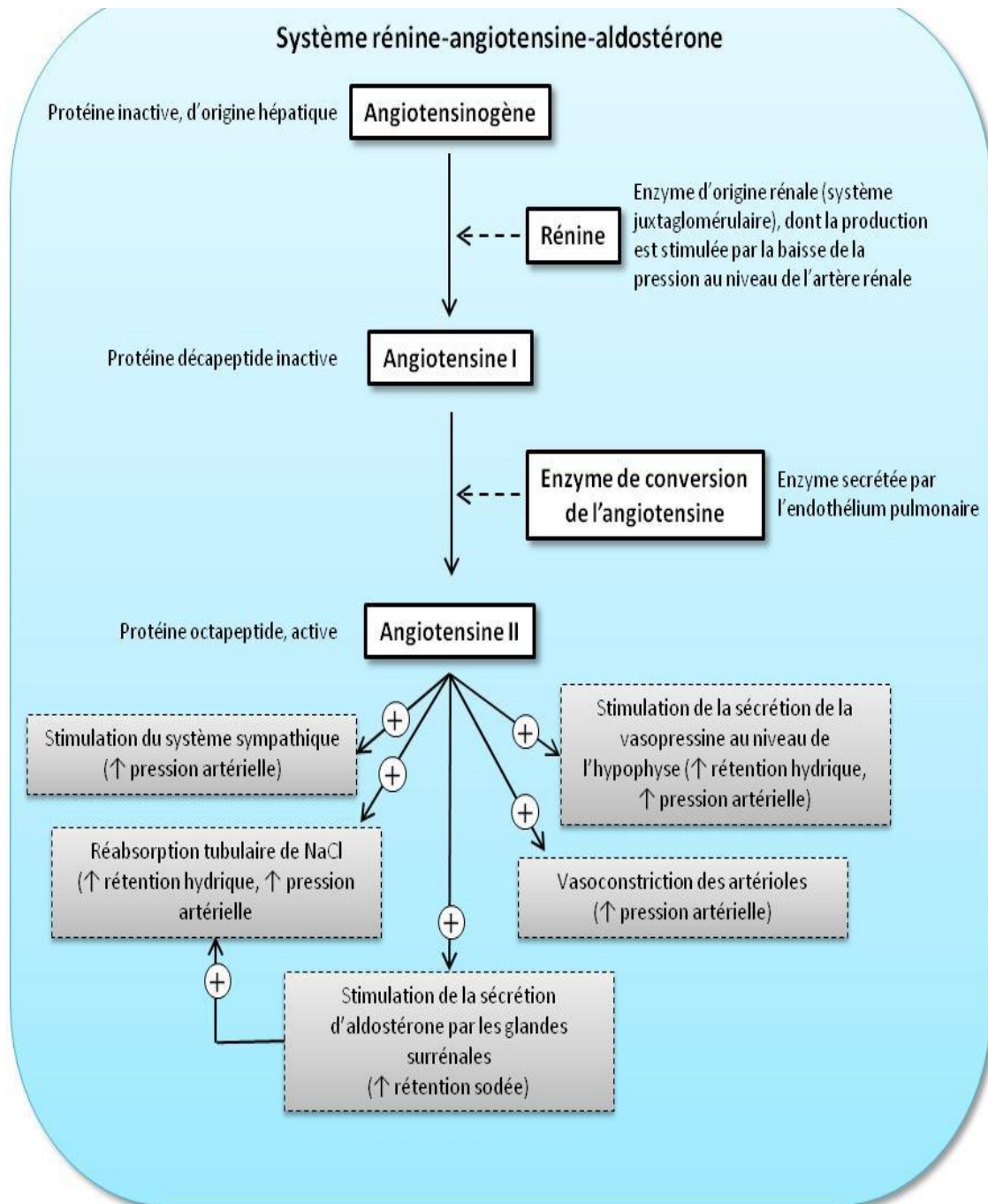


Figure 55 :Système rénine angio tensine aldostérone

Synthèse

C'est essentiellement la synthèse de l'**aldostérone** dans la zone glomérulée.

La fonction de l'aldostérone concerne surtout la **régulation du volume extracellulaire**.

Son action est très ciblée puisqu'elle s'exerce essentiellement au niveau du segment distal du néphron (**tube contourné distal**) où elle favorise la **réabsorption** du sodium (**NA⁺**) et l'**excrétion du potassium (K⁺)**.

La rétention de NA⁺ est responsable d'un passage passif d'eau et donc de l'expansion du volume extracellulaire.

Régulation :

Système rénine-angiotensine

La rénine, sécrétée par l'appareil juxta glomérulaire, est l'enzyme permettant la conversion de l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion.

L'angiotensine II et surtout l'angiotensine III (produit grâce à une peptidase) sont les stimulants spécifiques de la sécrétion d'aldostérone.

L'angiotensine II se lie à un récepteur membranaire des cellules corticales glomérulées, qui active la mobilisation du calcium (Ca²⁺) intracellulaire responsable de la sécrétion d'aldostérone

L'ACTH

- Puissant stimulant, mais n'intervient que dans les situations aiguës
- Son action stimulante ne se maintient pas au-delà de 24h
- Pas de rétrocontrôle

Rôles :

C'est essentiellement la synthèse du cortisol dans la zone fasciculée.

Les fonctions du cortisol sont multiples : il exerce un effet métabolique ubiquiste, avec essentiellement une action de catabolisme protéique avec ses conséquences musculaires, osseuses et cutanées, ainsi qu'une modification du métabolisme glucidique avec majoration de la néoglucogénèse hépatique, une hyperglycémie, un hyperinsulinisme, le stockage du glucose sous forme de glycogène et une modification de la répartition corporelle des graisses. Il est aussi responsable d'une diminution de la réponse inflammatoire et immune (lymphocytes B et T), par action vasculaire locale, inhibition de la migration cellulaire et inhibition de la plupart des interleukines pro-inflammatoires.

La sécrétion du cortisol est quantitativement cent fois supérieure à celle de l'aldostérone, elle est pulsatile et suit un rythme circadien (avec un pic maximal vers 8 h et un pic minimal vers 24 h). Elle est sous la dépendance exclusive de l'ACTH, elle même sous le contrôle d'une CRH (neuropeptide hypothalamique) responsable d'une boucle endocrine de régulation.

L'ACTH est un dérivé de la maturation de la pro-opio-mélano-cortine (POMC), elle stimule la production et la sécrétion de cortisol par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique, qui active la production d'AMP cyclique. Elle stimule également la production des autres hormones stéroïdes surrénales. Le cortisol inhibe en retour par un mécanisme transcriptionnel la production d'ACTH et de CRH.

L'exploration de la fonction glucocorticoïde peut se faire par :

1. Des dosages statiques (cortisolémie avec cycle nyctéméral, cortisolurie des 24 heures, dosage des 17-hydroxystéroïdes et 17-cétostéroïdes urinaires)

2. Des explorations dynamiques (épreuve de freinage à la dexaméthasone, ou test de stimulation au SYNACTHENE).
3. On peut également étudier l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénal par un dosage de l'ACTH, un test à la métopirone (bloquant la dernière étape de la synthèse du cortisol), ou un test au CRH.

c. Les androgènes surrénaliens :

C'est essentiellement la synthèse de dehydroépiandrostérone (sulfate de DEHA) dans la zone réticulée (interne).

Leur fonction est limitée, les surrénales ne sécrètent que peu d'androgènes, et sous forme de précurseurs stéroïdiens peu actifs, qui sont convertis en testostérone au niveau des tissus périphériques. Leur régulation est sous contrôle unique de l'ACTH, mais les androgènes surrénaliens n'exercent aucun rétrocontrôle négatif sur l'ACTH.

Leur exploration peut se faire par les dosages suivants : sulfate de DHEA (origine surrénalienne à 90 %), delta 4 androstènedione, et testostérone.

d. Biosynthèse des hormones stéroïdes :

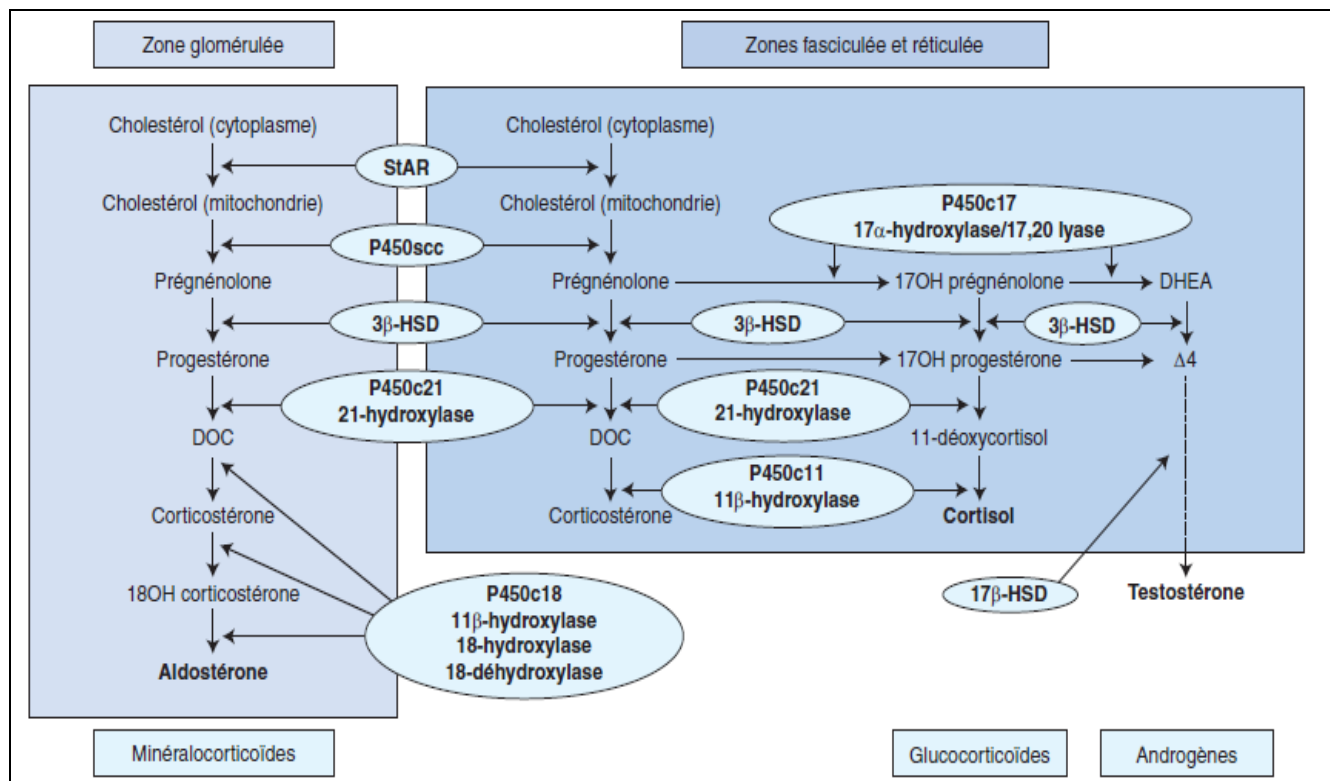


Figure 57: Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens.

EMC Pathologie des corticosurrénales ; 4-107-1-20

1.2.2. PHYSIOLOGIE DE LA MÉDULLOSURRÉNALE :

On peut la considérer comme un gros ganglion sympathique. Elle est responsable de la synthèse des catécholamines (surtout de l'adrénaline et un peu de noradrénaline et de dopamine).

Les actions des catécholamines sont multiples et sont liées à l'interaction de ces hormones avec des récepteurs membranaires. On distingue de très nombreux types et sous-types de récepteurs adrénergiques dont la distribution tissulaire, les voies de signalisation et les fonctions physiologiques diffèrent :

- **Les récepteurs alpha 1 :** $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$, $\alpha 1D$ sont présents dans le muscle lisse où ils favorisent la contraction ; et dans le foie où ils favorisent la néoglucogénèse et la glycogénolyse.

- **Les récepteurs alpha 2 :** (4 sous types α_2). Ils sont couplés négativement à la production d'AMPC et seraient responsables de l'action des catécholamines sur l'agrégation plaquettaire et l'inhibition de la sécrétion d'insuline.
- **Les récepteurs bêta :** β_1 , β_2 et β_3 couplés positivement à l'AMPC et responsables des effets cardiaques classiques des catécholamines (chronotrope et inotrope positifs), d'un effet relaxant sur les muscles lisses vasculaires et bronchiques, ainsi qu'un effet lipolytique sur les tissus adipeux.

La régulation de la synthèse des catécholamines, est liée au fait qu'une enzyme permettant la transformation de noradrénaline en adrénaline au niveau de la médullosurrénale a une activité régulée par le cortisol. Cela est rendu possible par une vascularisation spécifique avec un système porte corticomédullaire. Par ailleurs, la synthèse est régulée par la stimulation nerveuse pré-ganglionnaire (avec comme médiateur l'acétylcholine), qui est le facteur majeur de sécrétions des catécholamines, qui sont normalement stockées dans des granules. La stimulation nerveuse est elle-même déclenchée par des situations de stress.

Les catécholamines sont synthétisées à partir d'un acide aminé : la tyrosine. Il est oxydé en dihydroxyphénylalanine (DOPA), puis décarboxylé en dopamine puis bêtahydroxylé en noradrénaline. L'étape suivante est spécifiquement médullosurrénalienne avec une méthylation aboutissant à la synthèse d'adrénaline.

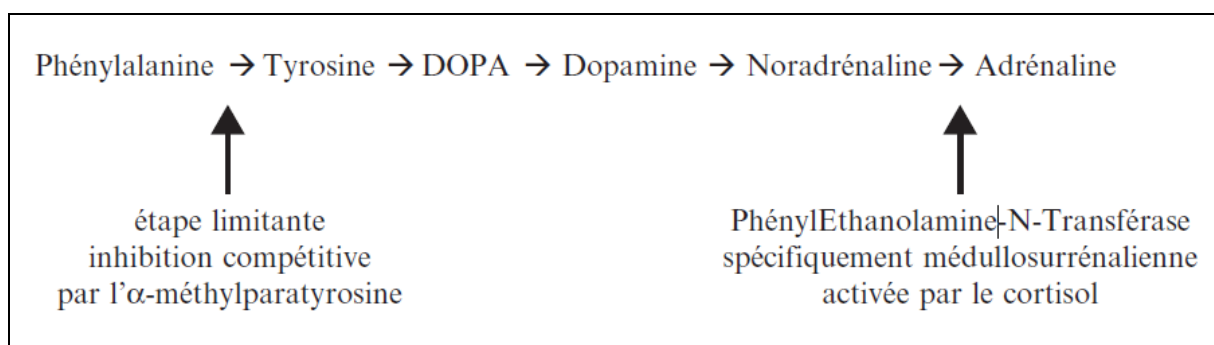


Figure 58 : Biosynthèse des catécholamines.

Le catabolisme des catécholamines fait qu'elles aboutissent en un composé majoritaire l'acide vanyl mandélique (VMA), celui-ci reflétant l'activité du système sympathique.

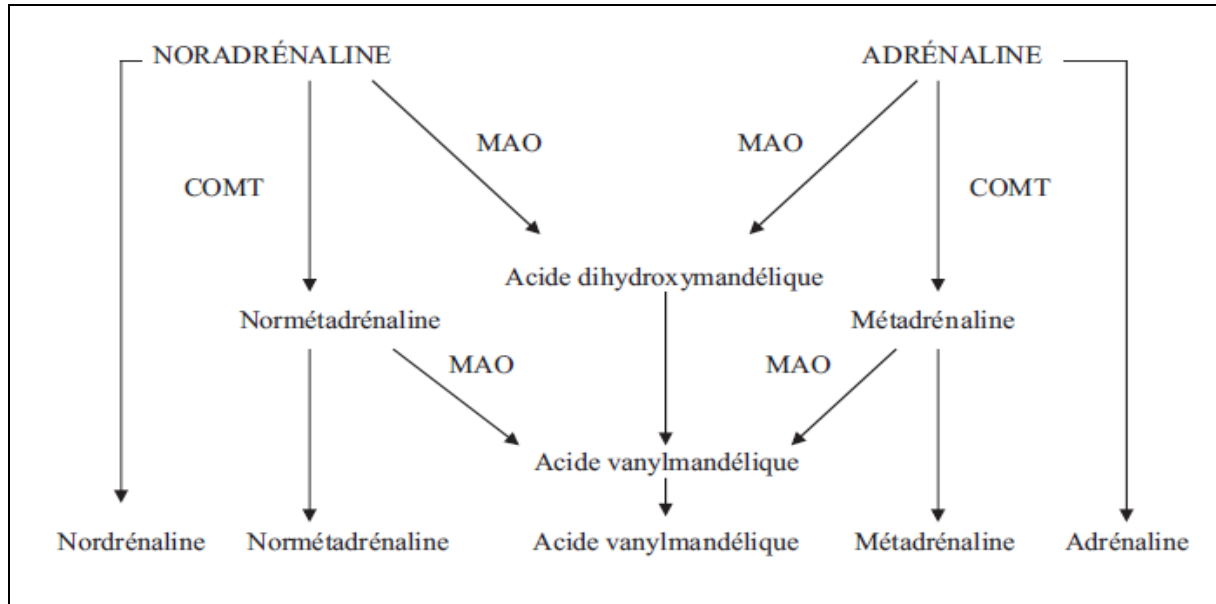


Figure 59 : Voie d'élimination des catécholamines. COMT : catécholamines-N-méthyltransférase. MAO : monoamine-oxydase.

2. HTA corticosurrénalienne :

2.1. Les hypercorticismes : syndrome de Cushing.

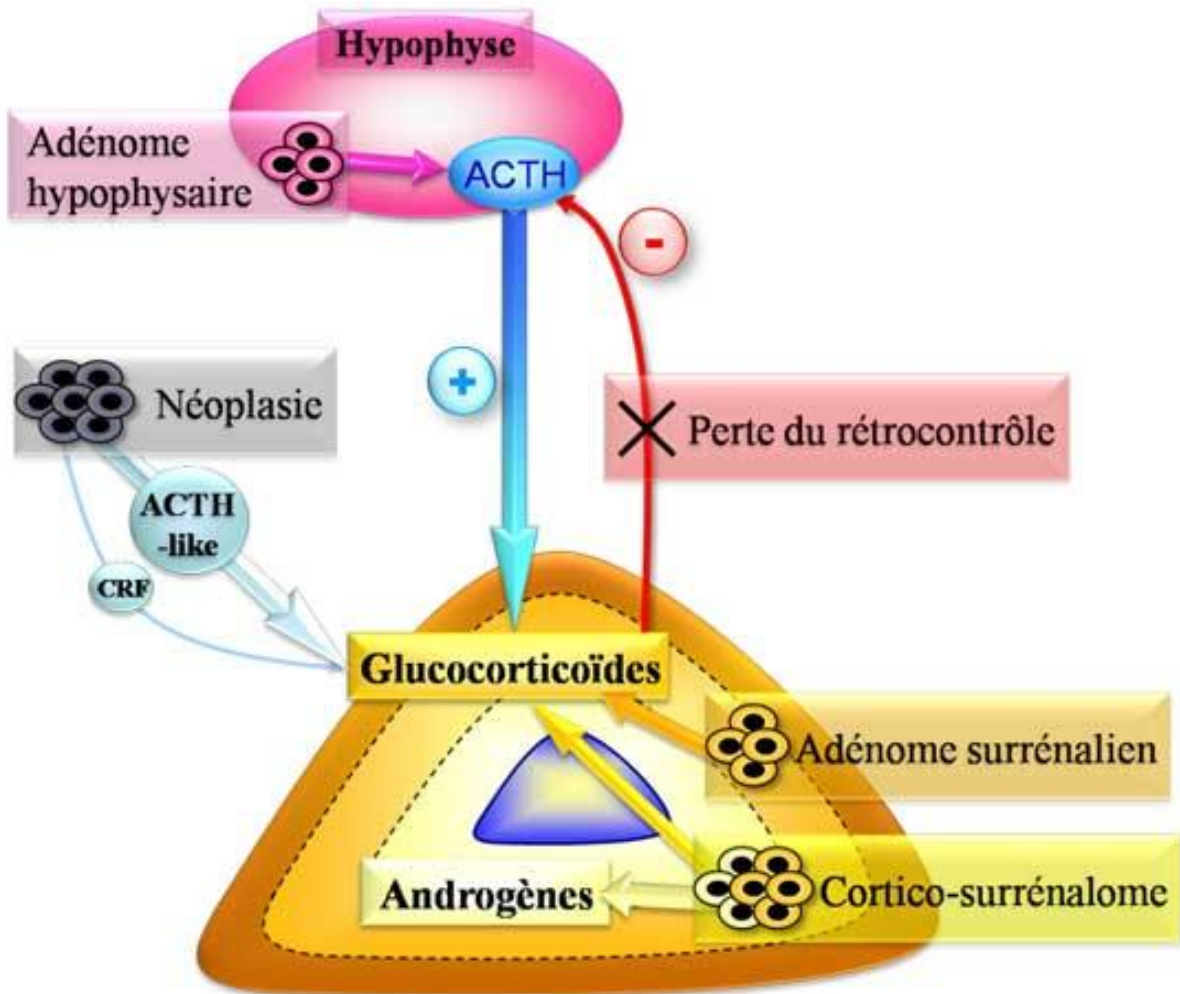


Figure 60 : physiologie du syndrome de Cushing

http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_su_ph.html

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des signes liés à l'excès chronique de cortisol.

Les modalités du diagnostic et de la prise en charge du syndrome de Cushing ont fait l'objet d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) dans le cadre de la Haute Autorité de Santé (HAS) (24).

2.1.1.Épidémiologie :

L'hypercorticisme endogène est rare, son incidence est évaluée entre 2 et 5 nouveaux cas pour 1 million par an, avec 7 à 10% des cas survenant au cours de l'enfance et de l'adolescence. La majorité des syndromes de Cushing de l'enfant est iatrogène, secondaire à l'administration de glucocorticoïdes pour des maladies non endocriniennes (25).

La prévalence de l'HTA chez les enfants et les adolescents atteints du syndrome de Cushing endogène est d'environ 47%. (26).

Elle est beaucoup plus faible dans le syndrome de Cushing iatrogène. La prévalence rapportée pourrait être liée au degré ou à la cause de l'hypercortisolisme, et elle est en corrélation significative avec la durée de l'hypercortisolisme (27).

2.1.2.Physiopathologie de l'HTA (28) :

Etiologie de l'HTA dans le cushing syndrome (29,30)

- Activité minéralocorticoïde du cortisol
- Activation du système RAA
- Amélioration de la réactivité cardiovasculaire aux vasoconstricteurs
- Augmentation de la sensibilité des récepteurs b–adrénergiques aux catécholamines
- Suppression des systèmes vasodilatateurs
- Augmentation du débit cardiaque, de la résistance périphérique totale et de la résistance rénovasculaire
- Résistance à l'insuline
- Apnée de sommeil

L'hypercortisolisme ou l'excès d'ACTH induisent précocement une augmentation des volumes extracellulaires (intra et extravasculaires), plus tardivement, une augmentation des résistances systémiques qui caractérise l'hémodynamique de ces patients. Les mécanismes contribuant à l'HTA sont multiples.

Une sécrétion accrue des divers minéralocorticoïdes, provenant de la zone fasciculée et dépendante ou non de l'ACTH, est observée au cours de la maladie de cushing hypophysaire et dans les tumeurs surrénaliennes, par exemple, l'excrétion urinaire de la désoxycorticostérone est élevée. (31)

Le cortisol agit sur les récepteurs de type I (minéralocorticoïdes) et de type II (glucocorticoïde), l'hypertension associée à l'hypercorticisme résulte probablement d'une activité agoniste sur les deux types de récepteurs :

- ⇒ Au niveau rénal, la conséquence globale est une rétention de sodium ;
- ⇒ Les deux types de récepteurs sont également distribués dans le cerveau et augmenteraient le tonus sympathique ;
- ⇒ Un effet direct du cortisol sur les cellules musculaires lisses est médié par les récepteurs de type II. Expérimentalement, il est possible de provoquer une HTA réversible sous l'effet d'antagonistes spécifiques de ces récepteurs et insensibles à l'emploi d'antagonistes des récepteurs de type I, d'autre part, le cortisol accentue la sensibilité de la paroi vasculaire aux catécholamines.

Enfin l'hypercortisolisme stimule la synthèse hépatique d'angiotensinogène, sans modifier toutefois la concentration d'angiotensine II circulante.

2.1.3. Étiologies

Syndrome de cushing ACTH Dépendant

- Maladie de cushing
- Syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH

Syndrome de cushing ACTH indépendant

- **Hypercorticisme primaire** : Tumeur surrénalienne microadénomateuse primitive pigmentée; hyperplasie macroadénomateuse non ACTH dépendante
- **Pseudo syndrome de cushing**
- **Syndrome de cushing iatrogène**

Étiologies	Enfants(32)	Adultes(32)	Enfants(33)	Enfants (34)
	N=70	N=600	N=59	N=159
Maladies de Cushing	47	384	50	37
Macroadénome hypophysaire	2			
Adénome hypophysaire ectopique	1			
Sécrétion ectopiques d'ACTH	2	54	3	3
Tumeurs surrénales	13	162	2	105
- Adénomes				24
- Corticosurréalomes	-	-	2	81
PPNAD	5	-	4	17

Tableau 13 : Fréquence des syndromes de Cushing. (2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS Encyclopédie médico-chirurgicales 4-107-A-10)

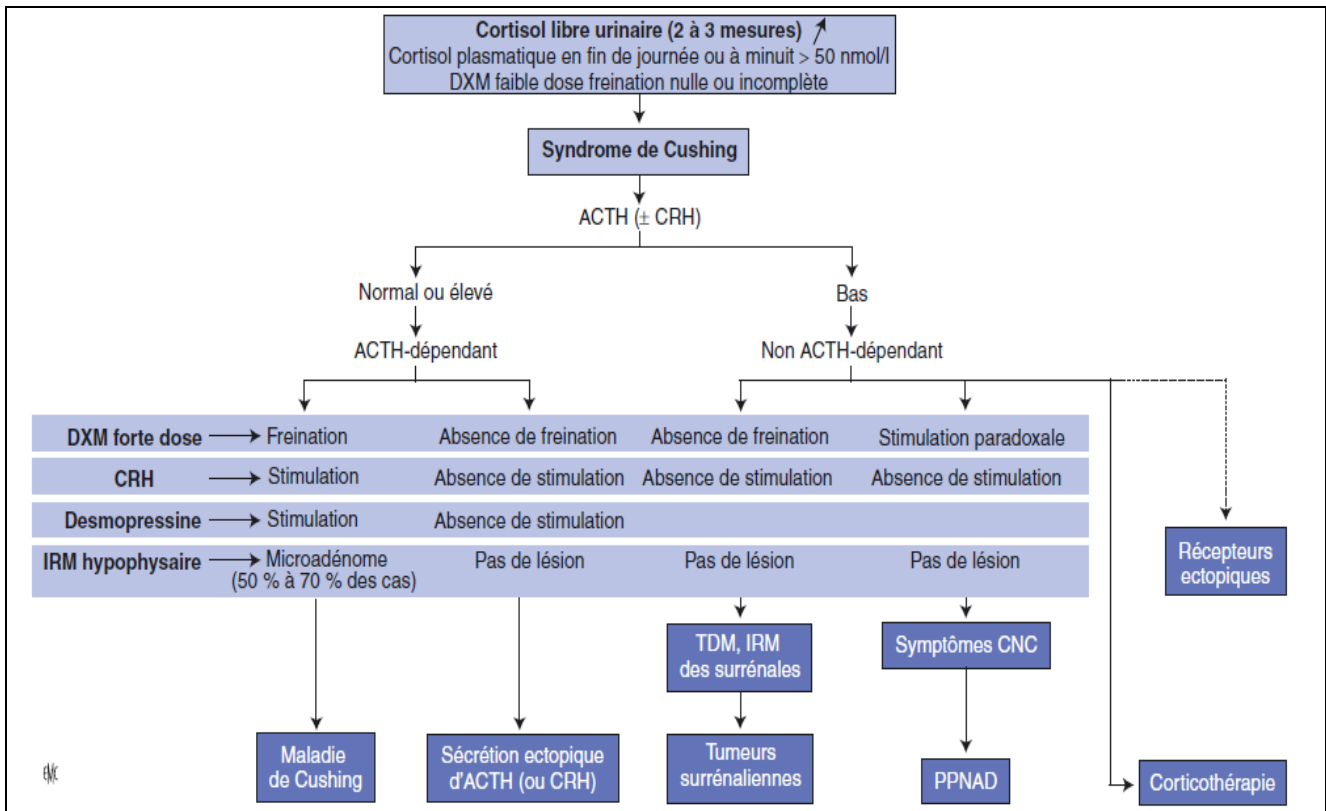


Figure 61 : Etiologies des syndromes de Cushing. (EMC 4-107-1-20)

DMX : dexaméthasone ; PPNAD : primary pigmented nodular adrenocortical disease ; ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; CRH : corticotropin releasing hormone ; CNC : Carney Comple.

2.1.4. Diagnostic positif de l'hypercorticisme :

Dans la mesure du possible, celui-ci doit être établi avant d'envisager la recherche des étiologies.

a. Signes cliniques (35):

Chez le nourrisson : l'obésité considérable est associée au retard de croissance.

Après l'âge de 10 ans : la clinique est proche de celle de l'adulte (obésité, fragilité cutanée, vergetures, ecchymoses, hypertension artérielle).

Période pubertaire :

L'infléchissement de la vitesse de croissance persiste malgré la maturation osseuse due à la sécrétion des stéroïdes sexuels.

Ce double phénomène inhibe la poussée de croissance pubertaire tout en maintenant la maturation osseuse, il en résulte généralement une taille définitive insuffisante.

		Maladie cushing (n=47)	de Tumeurs surrénales (n=14)
Sexe	Garçons	60%	43%
	Filles	40%	57%
Age au moment du diagnostic (années)	<5	0%	79%
	5-10	15%	14%
	11-15	85%	7%
Intervalle entre les premiers symptômes le diagnostic (années)	<1	18%	71%
	1-3	55%	29%
	3-9	28%	0%
Prise de poids		97%	43%
Vitesse de croissance	Ralentissement	94%	23%
	Accélération	0%	61%
Age osseux	Retardé	80%	38%
	Avancé	8%	38%
Erythrose		96%	50%
Hirsutisme modéré		91%	36%
Virilisation		0%	64%
Ostéoporose		77%	55%
Vergetures cutanées		69%	33%
Hypertension artérielle		56%	62%
Amyotrophie		45%	27%
Masse surrénale		0%	30%
Aménorrhée		4/5	0%

Tableau 14 : Principaux signes cliniques des syndromes de Cushing

EMC Pathologie des corticosurrénales ; 4-107-1-20

b. Données des examens biologiques (36) :**• Cortisol libre urinaire :**

A condition de contrôler le recueil urinaire, la mesure du cortisol libre urinaire pendant 3 jours consécutifs constitue un examen fiable pour affirmer l'existence d'un hypercortisolisme.

Ce diagnostic ne fait aucun doute lorsque l'élimination urinaire du cortisol libre atteint trois fois la limite supérieure de la valeur normale pour l'âge.

Lorsque le résultat est intermédiaire, on peut répéter ces déterminations à quelques semaines d'intervalle ou utiliser d'autres tests.

• Cortisol plasmatique à minuit (37)

Un taux supérieur à 70 nmol/l \Rightarrow syndrome de cushing dans 100 % des cas.

Ce dosage peut être réalisé sur un prélèvement de salive.

• Tests à la dexaméthasone :

Dans sa version courte, dite « minuit », ce test est de réalisation simple, mais seul un résultat normal peut être pris en compte.

En cas de freination insuffisante ou nulle. Le test à faible dose doit être pratiqué.

Une freination anormale, débit du cortisol libre urinaire supérieur à 30nmol/ m² par 24 heures et un taux du cortisol plasmatique supérieur à 140 nmol/l, est fortement évocatrice d'un hypercorticisme.

2.1.5. Diagnostic étiologique :

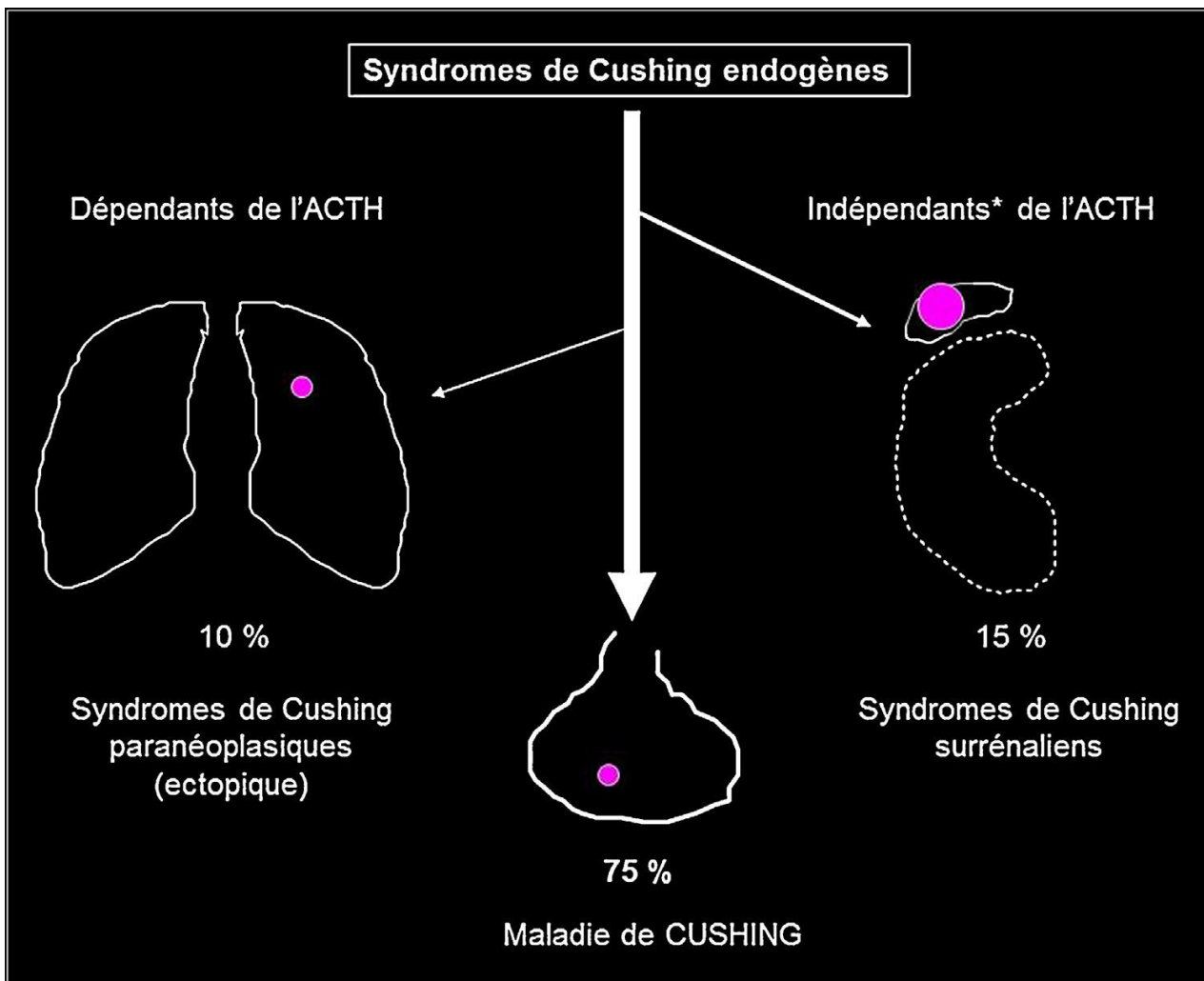


Figure 62 : Étiologies des syndromes de Cushing endogènes

a. Syndromes de Cushing adrenocorticotrophic hormone-dépendants :

- ✓ [Maladie de Cushing](#) : tableau 14

– Caractéristiques cliniques :

Les symptômes cliniques peuvent progresser lentement pendant plusieurs années. L'existence d'une prise pondérale associée à un ralentissement de la vitesse de croissance, voire à l'absence d'accélération habituelle chez les enfants obèses, doit faire rechercher un hypercorticisme ; l'âge au début du ralentissement de la vitesse de croissance permet d'estimer rétrospectivement le début de l'hypercorticisme. Chez le nouveau né et le nourrisson, quelques cas d'hypercortisolisme extrêmement sévères, en relation avec des tumeurs hypophysaires extensives et une hyperplasie des surrénales fœtales ont été décrits (38).

– Diagnostic biologique : figure 62

Le caractère ACTH-dépendant de l'hypercorticisme est démontré par la mesure de l'ACTH : le taux d'ACTH, normal ou élevé, n'est pas approprié en regard de l'hypercortisolisme.

L'origine antéhypophysaire de la sécrétion d'ACTH est caractérisée sur le plan biologique par :

- ✓ Le test de freination par la dexaméthasone à forte dose.

Des valeurs du cortisol libre urinaire et du cortisol plasmatique inférieures à 50% des taux de base sont observées dans 89% des cas de maladie de Cushing (39).

- ✓ L'utilité de ce test est cependant contestée (40).

La stimulation par la CRH est positive lorsque le pic d'ACTH est supérieur à 50% et celui du cortisol supérieur à 20% de leurs taux de base respectifs. Cela est observé dans environ 86% des cas de maladie de Cushing (41).

Ces caractéristiques biologiques peuvent être différents dans les rares cas de

macro adénome hypophysaire : taux élevés d'ACTH et/ou absence de réponse aux tests de freination ou de stimulation (42).

– Imagerie :

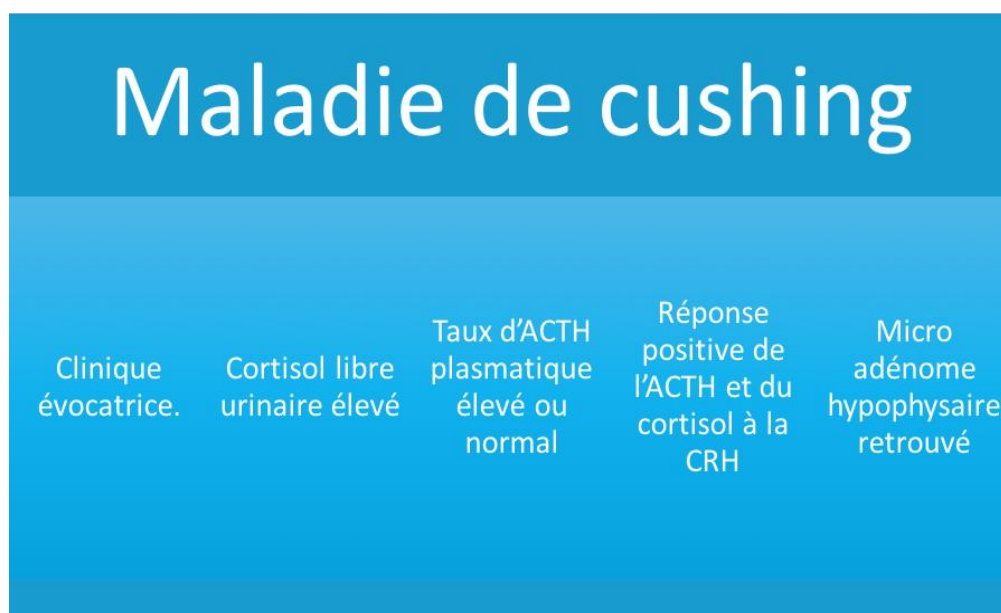
Le microadénome corticotrope hypophysaire doit être recherché par IRM avec injection de gadolinium. Le pourcentage d'adénomes identifiés dépasse rarement 50% et celui d'images douteuses atteint 20% (43).

Exceptionnellement, l'existence d'un macroadénome s'avère responsable de la maladie de Cushing. Les adénomes hypophysaires ectopiques sont également exceptionnels, mais doivent être recherchés en cas de résultats négatifs de l'IRM de la région hypophysaire.

L'aspect des surrénales est évalué par la tomodensitométrie. Leur volume est augmenté dans environ 50% des cas. Un aspect macro nodulaire peut être objectivé.

– Au terme de ces investigations :

Le diagnostic de maladie de Cushing est facilement établi dans environ 75% des cas :



La réalisation des tests de freination n'est pas indispensable.

Dans les 25% des cas restant se posent les questions suivantes de :

- La réalité de l'hypercortisolisme, éventuellement en raison de son caractère fluctuant (44).
- Son origine antéhypophysaire, en raison de réponses discutables aux tests dynamiques et/ou l'absence d'image de microadénome hypophysaire.

Dans l'éventualité où l'hypercorticisme est peu évolutif, les examens sont renouvelés dans un délai de quelques semaines ou quelques mois.

Dans le cas contraire, le recours à des examens plus invasifs est nécessaire. Dans ces cas, l'indication du cathétérisme des sinus pétreux inférieurs se justifie. Une valeur supérieure à 3 du rapport entre les concentrations d'ACTH (mesurées après stimulation par la CRH) au niveau des sinus pétreux inférieurs et d'une veine périphérique permet d'affirmer l'origine hypophysaire de la production d'ACTH dans 100% des cas (45).

La latéralisation de l'adénome par cette technique est plus aléatoire.

- Traitements et évolutions :

Microadénoïdectomie hypophysaire par voie trans sphénoïdale :

C'est le traitement de première intention dans tous les cas où le microadénome est visualisé.

L'exploration de l'antéhypophyse en l'absence de visualisation de l'adénome est éventuellement orientée par le résultat du cathétérisme des sinus pétreux inférieurs.

L'existence et la localisation du microadénome, au cours de l'intervention, ne sont pas obligatoirement corrélées aux données de l'IRM.

La nature de l'exérèse dépend des constatations opératoires.

Une rémission immédiate de l'hypercorticisme s'observe dans environ 60% des cas.

La survenue d'une insuffisance corticotrope précoce est un facteur favorable, mais non absolu de rémission.

Les séquelles à titre de déficits antéhypophysaires multiples dépendent de l'étendue de l'exérèse (46,47).

Des récurrences surviennent dans environ 15% des cas de rémission. Les délais entre la microadénoïdectomie et la rechute peuvent atteindre 5 ans. Ils justifient une surveillance prolongée (25,48) . Il n'existe pas de facteur prédictif préopératoire des échecs immédiats ou secondaires.

Lorsque la chirurgie hypophysaire a été suivie d'échecs itératifs, ou lorsque son indication n'a pas été retenue, les indications thérapeutiques sont controversées.

Les anticortisoliques

Médicament	Lysorden L'op'DDD	Kétoconazol
		inhibiteur de la stéroïdogénèse
Durée d'action	3 à 5 semaines	Quelques jours
Posologie	1,5 à 3,5 g/m ² /j	200–400mg/j
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ✓ troubles digestifs ✓ Une hypercholestérolémie réversible ✓ Élévation des transaminases hépatiques 	Toxicité hépatique réversible
Indications	Traitement conservateur	Avant chirurgie ou radiothérapie
Particularités	Insuffisance surrénalienne avec élévation de l'ACTH s'établit au bout de 4 à 6 semaines et nécessite un traitement substitutif par l'hydrocortisone Rechutes dans 50% si arrêt	Traitement symptomatique de l'hypercorticisme

Tableau 15: Les anticortisoliques (49)**Irradiation hypophysaire :**

L'irradiation hypophysaire (standard par chirurgie gamma-knife (50) ou radiothérapie stéréotaxique protonique (51) permet d'obtenir une rémission aux prix, le plus souvent, d'un déficit en hormone de croissance (47). Le délai d'action atteint au moins 6 mois. Un traitement d'attente par anticortisoliques est généralement nécessaire.

Surrénalectomie :

La surrénalectomie totale bilatérale n'est utilisée qu'en dernier lieu. Elle guérit totalement, au prix d'un déficit surrénalien définitif. Il est admis de l'encadrer par une

radiothérapie hypophysaire dans le but de prévenir la survenue d'un syndrome de Nelson.

Syndrome de Nelson :

Le syndrome de Nelson est caractérisé par une tumeur hypophysaire extensive avec élévation du taux d'ACTH au-dessus de 220pmol/l et une mélanodermie. (52).

✓ **Syndrome de sécrétion ectopique d'adrenocorticotrophic hormone :**

- **Caractéristiques cliniques :**

Les rares cas de sécrétion ectopique d'ACTH concernent des adolescents atteints de tumeurs carcinoïdes bronchiques ou thymiques (53). Ce sont des tumeurs peu évolutives et de faible volume dont la mise en évidence est parfois difficile.

- **Diagnostic biologique :**

Le caractère ACTH-dépendant de l'hypercorticisme est démontré par la mesure du taux d'ACTH élevé.

Les caractéristiques habituelles de l'origine ectopique de la sécrétion d'ACTH sont :

L'absence de modification des valeurs du cortisol plasmatique au cours du test à la dexaméthasone à forte dose

L'absence de réponse de l'ACTH à la CRH, l'élévation du rapport LPH/ACTH (54).

- **Imagerie :**

Devant la négativité de l'IRM hypophysaire et éventuellement, le résultat du cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, la recherche d'une tumeur extra hypophysaire doit comprendre des tomodensitométries thoraciques et abdominales.

En fait, le faible volume des tumeurs carcinoïdes les rend souvent difficiles à détecter par ces méthodes.

La scintigraphie à l'octréotide permet de repérer un site de fixation au niveau de ces tumeurs lorsqu'elles sont porteuses de récepteurs à la somatostatine. L'utilisation de PET-CT (positron emission tomography) avec captation de différents marqueurs (fluorodéoxyglucose, 11C-5-hydroxytryptophane) est susceptible de repérer des lésions tumorales occultes (55).

- **Traitement et évolution :**

Le traitement comporte l'exérèse chirurgicale de la tumeur.

Le pronostic des tumeurs carcinoïdes est généralement favorable.

L'évolution se fait en surveillant les signes cliniques et biologiques habituels. La réapparition d'un rapport LPH/ACTH élevé peut indiquer une récurrence (56).

b. Syndromes de Cushing non adrenocorticotrophic hormone-dépendants :

✓ **Tumeurs surrénaliennes :**

Ces tumeurs peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (corticosurrénales). Leurs sécrétions associent à des degrés divers les différentes hormones surrénaliennes et parfois certains de leurs précurseurs. (57).

- **Caractéristiques cliniques :**

Le diagnostic de tumeur surrénalienne est facile devant l'apparition :

- ✓ Un syndrome de Cushing rapidement évolutif chez un jeune enfant ;
- ✓ Une obésité
- ✓ Arrêt de croissance
- ✓ Signes de virilisation importants qui peuvent masquer le blocage de croissance.

La virilisation et l'avance de la maturation osseuse peuvent être exclusives.

Les syndromes de féminisation par une tumeur surrénalienne productrice d'œstrogènes sont exceptionnels.

Une masse palpable est perçue dès le premier examen dans 30% des cas. Dans ces conditions, le diagnostic de corticosurréalome est évident, surtout s'il existe des métastases hépatiques et/ou pulmonaires.

Les symptômes peuvent être plus frustrés du fait d'un hypercortisolisme peu évolutif, discrets signes de virilisation et d'une tumeur de petit volume.

- **Diagnostic biologique :**

Les tests hormonaux démontrent le caractère autonome de l'hypercorticisme. Les taux plasmatiques et les éliminations urinaires de cortisol ne sont pas freinés par la dexaméthasone à forte dose.

Les taux d'ACTH plasmatique de base sont effondrés et non stimulés par la CRH.

La présence de taux circulants élevés de précurseurs (composé S, désoxycorticostérone [DOC], 17-hydroxyprogestérone [OHPROG]) constitue un argument biologique de malignité.

- **Imagerie :**

La TDM est utile pour détecter une tumeur de petit volume ou évaluer l'extension locale (veine cave, foie) d'une tumeur volumineuse et de rechercher d'éventuelles métastases (foie, poumon).

- **Traitements et évolution :**

Le traitement initial est l'exérèse de la tumeur.

Les données opératoires apportent des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic de type de tumeur. Les tumeurs de faible poids, encapsulées, correspondent en principe à des adénomes.

L'extension locale, voire les métastases confirment le diagnostic de corticosurréalome. (58,59). Les anomalies classiquement associées à la malignité

chez l'adulte (anomalies de la région 11p15 et surexpression d'insulin-like growth factor [IGF]-II) n'ont pas cette valeur pronostic chez l'enfant, car elles sont présentes dans la totalité des tumeurs surrénaliennes à cet âge (60).

Un traitement post opératoire par le Lysorden® est indiqué en cas d'exérèse incomplète ou de métastases.

La surveillance évolutive est fondée sur la répétition des dosages stéroïdiens et des examens radiologiques à la recherche d'une rechute homo-ou controlatérale de la tumeur et surtout des métastases.

L'insuffisance corticotrope post opératoire peut persister pendant plusieurs mois ou années, ce qui impose les mesures habituelles.

✓ Miroadénomatose primitive pigmentée (primary pigmented nodular adrenocortical disease ou PPNAD) :

- Caractéristiques cliniques :

Lorsqu'elle est isolée, cette affection ne se distingue pas cliniquement des tumeurs surrénaliennes. Dans environ la moitié des cas, elle s'inscrit dans le cadre d'un complexe de Carney dont il faut rechercher les autres aspects chez le patient et sa famille (61).

- Diagnostic biologique et moléculaire :

Le caractère autonome de l'hypercortisolisme est affirmé par les valeurs très basses de l'ACTH et l'absence de réponse des paramètres surrénaliens aux tests dynamiques.

Les taux de cortisol plasmatique et urinaires sont modérément élevés, volontiers fluctuants d'un jour à l'autre.

Les variations circadiennes sont abolies. Une stimulation paradoxale de l'hypercorticisme par la dexaméthasone est fréquente chez les patients atteints de PPNAD (62).

- **Imagerie :**

La taille des surrénales est normale ou peu augmentée. Les nodules ne sont pas constamment visibles. La scintigraphie surrénalienne au Iodocholestérol peut être utile dans le but d'objectiver le caractère bilatéral des lésions.

- **Traitement et évolution :**

La surrénalectomie bilatérale est le traitement habituel. Les deux surrénales contiennent de multiples nodules pigmentés de petite taille. Le caractère parfois transitoire de l'hypercorticisme, dans le cadre du syndrome de Carney, justifie cependant l'essai d'un traitement conservateur par le Lysorden®.

✓ **Syndromes de Cushing exogènes :**

Les corticothérapies sont responsables de la majorité des syndromes de Cushing de l'enfant.

Les traitements par glucocorticoïdes de synthèse induisent des anomalies cliniques et métaboliques identiques à celles des hypercortisolismes endogènes. En raison du faible pouvoir minéralocorticoïde de ces dérivés, les accidents hypertensifs sont évités.

Un ralentissement de la vitesse de croissance s'observe dès que la posologie, exprimée en équivalents d'hydrocortisone, dépasse 20mg/m² par jour.

L'administration de la dose globale de 48 heures, en une seule prise tous les deux jours, lorsque la tolérance clinique le permet, limite l'impact des corticothérapies sur la croissance et la fonction corticotrope.

L'administration du glucocorticoïde, sous forme de bolus à forte dose pendant quelques jours séparés par plusieurs semaines, permet de réduire considérablement, voire de supprimer les doses orales quotidiennes et les effets secondaires (63).

L'administration inavouée, par un parent à son enfant, de glucocorticoïdes dans le but de reproduire les signes d'hypercorticisme constitue, dans un contexte psychiatrique, le syndrome de Munchausen « par procuration ». Sa mise en évidence est difficile et peut nécessiter la caractérisation des stéroïdes de synthèse dans les urines par des techniques spéciales (high performance liquide chromatography- HPLC).

2.2 Les hyperminéralocorticismes:

2.2. 1. Mécanisme de l'HTA par hyperminéralocorticisme:

L'administration de minéralocorticoïdes à un sujet normal favorise une rétention sodée et une augmentation du volume extracellulaire, dont témoignent une prise de poids, une déplétion potassique et une tendance à l'alcalose. Quelques jours plus tard survient le phénomène d'échappement : malgré l'apport persistant en minéralocorticoïdes, l'excrétion urinaire de sodium équilibre les apports, et le poids se stabilise, sans qu'apparaisse aucun œdème. Le mécanisme d'échappement reste controversé, il pourrait résulter de modifications de facteurs intra-rénaux hémodynamiques, hormonaux (angiotensine II et prostaglandines) ou d'une activité accrue du facteur natriurétique auriculaire.

Au stade initial de l'hyperaldostéronisme, il est vraisemblable que l'augmentation du sodium échangeable et totale, l'expansion des volumes intravasculaires et l'augmentation du débit cardiaque jouent un rôle prééminent dans la promotion de l'HTA. Ultérieurement, le volume plasmatique et la fraction d'éjection cardiaque s'abaissent sans revenir aux valeurs normales, et les résistances vasculaires périphériques s'élèvent.

D'autres mécanismes contribueraient à l'hypertension :

- Une hypertonie sympathique, attribué à un effet central intrinsèque de l'hormone,
- Une sensibilité vasculaire accrue à l'angiotensine II,
- Un effet direct des corticostéroïdes sur les cellules musculaires lisses, aboutissant à une hypertrophie vasculaire. A ce stade, l'excès de minéralocorticoïdes et/ou l'excès de chlorure de sodium favoriseraient l'augmentation de la réactivité vasculaire aux hormones vasoconstrictrices.

	Hyperaldostéronismes familiaux		Syndrome de Liddle	Déficit en 11HSD2 (AME)
	Type I	Type II		
TA	↗	↗	↗	↗
K+ plasma	↘	↘	↘	↘
Aldostérone	↗	↗	↘	↘
Rénine	↘	↘	↘	↘
Anomalie génétique	Hybride CYP 11B2	Anomalie localisé en 7p22	Mutation activatrice du gène ENaC (sous-unité B ou G)	Mutation HSD11B2
Transmission	AD	AD	AD ?	AR
OMIM	103900	605635	177200	218030
Références	64	65	66	67

Tableau 16 : hyperfonctionnements minéralocorticoïdes.

EMC Pathologie des corticosurrénales ;4-107-1-20

AME : apparent mineralocorticoïde excess ; AD ; autosomique dominant ; AR ; autosomique récessif.

2.2.2L'hyperaldostéronisme primaire :

L'Hyperaldostéronisme Primaire (HAP) est une affection due à la surproduction d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale. Il se caractérise par l'association

d'une rétention de sodium et d'une excrétion urinaire de potassium, ce qui se traduit au niveau phénotypique par une HTA pouvant être associée à une hypokaliémie.

L'HAP est la cause la plus fréquente d'HTA endocrinienne dans la population pédiatrique. Cependant l'HAP reste une affection rare chez l'enfant, la prévalence exacte n'est pas connue. A notre connaissance, il y a 30 cas décrits dans la littérature et parmi ceux-ci, l'adénome surrénalien représente la cause la plus fréquente (45).

a. Physiopathologie de l'HTA : 68

L'aldostérone se lie avec une forte affinité au récepteur minéralocorticoïde intracellulaire du tube contourné distal. Le récepteur activé stimule la transcription des gènes codant pour la Na^+/K^+ -ATPase et le canal épithélial sodique amiloride-sensible, avec pour résultat une réabsorption de sodium et une perte de potassium.

L'HTA est liée à l'expansion volémique secondaire à la réabsorption accrue de sel et d'eau. Ceci augmente la sécrétion de peptide natriurétique qui élève indirectement les résistances vasculaires périphériques.

Par ailleurs, l'expansion volémique entraîne une augmentation du débit cardiaque.

Deux autres mécanismes sont suspectés dans la genèse de l'HTA de l'hyperaldostéronisme (67) :

- La déplétion potassique semble stimuler indépendamment la vasoconstriction artérielle.
- L'aldostérone pourrait avoir un effet inotrope positif propre entraînant une augmentation de l'index systolique cardiaque.

b. Étiologies de l'HAP :**Syndromes de Conn : (68)**

Les adénomes développés aux dépens de la couche glomérulée des corticosurrénales constituent le syndrome de Conn. Leur survenue chez l'enfant est exceptionnelle (69)

• Hyperaldostéronismes familiaux :

Les Hyperaldostéronismes familiaux sont à l'origine d'hypertensions artérielles héréditaires transmises sur le mode autosomique dominant.

⇒ L'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH1) (70) (71)

L'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH1), aussi appelé *Glucocorticoid Suppressible hyperAldosteronism* (hyperaldostéronisme suppressible par la Dexaméthasone), elle est responsable de moins de 1% des cas d'hyperaldostéronisme primaire.

Cliniquement, les patients présentent une HTA sévère précoce, un tableau biologique d'HAP d'intensité variable et un taux anormalement élevé de dérivés 18-oxo et 18-hydroxy du cortisol.

Le diagnostic est suspecté face aux résultats des tests de freinage à la dexaméthasone et est posé sur l'étude génétique.

Le traitement fait intervenir la dexaméthasone de façon à réduire les taux d'ACTH.

⇒ L'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH2) (70) (72)

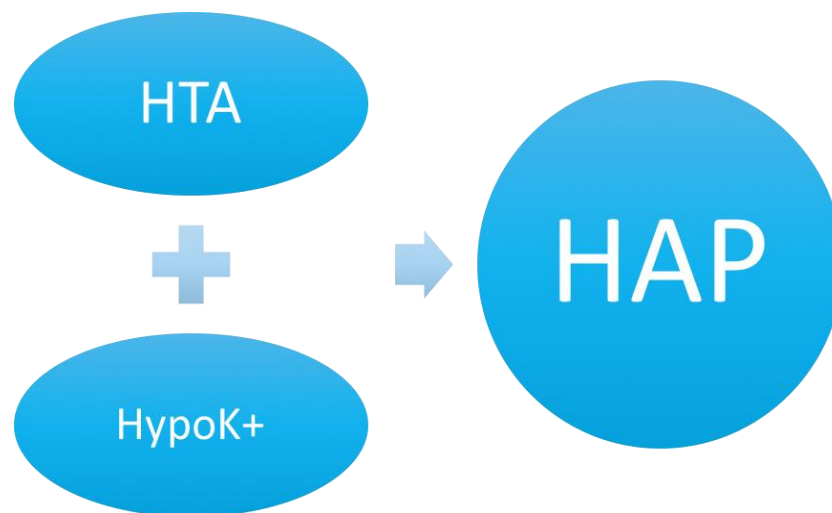
Le tableau clinique comprend donc un hyperaldostéronisme familial avec présence d'une hyperplasie bilatérale des surrénales, d'un adénome surrénalien producteur d'aldostérone ou de l'association des deux. Le traitement de cette forme d'hyperaldostéronisme est souvent médical.

⇒ **L'hyperaldostéronisme familial de type 3 (FH3)** (70)

Cette forme familiale décrite récemment est caractérisée par une HTA sévère survenant durant l'enfance, une hypokaliémie marquée et des répercussions dramatiques de l'HTA, notamment au niveau cardiaque.

Cette forme d'hyperaldostéronisme ne répond pas aux traitements médicamenteux agressifs et nécessite une surrénalectomie bilatérale. L'analyse anatomopathologique des surrénales révèle une hyperplasie de la zone fasciculée sans adénome individualisé.

Diagnostic clinique (71) :



L'HTA constitue le signe cardinal. Elle n'a aucun caractère sémiologique particulier, peut être modérée ou sévère avec un retentissement ophtalmologique, et résiste volontiers aux traitements antihypertenseurs n'incluant pas un diurétique anti aldostérone (71) .

L'hypernatrémie modérée, l'alcalose métabolique et la stagnation de la croissance peuvent faire partie du tableau clinique.

L'HAP peut également être diagnostiqué suite à la découverte fortuite d'un nodule surrénal lors d'une imagerie abdominale.

Il est important de faire le diagnostic d'hyperaldostéronisme, car il s'accompagne d'une importante morbidité. En effet, il est associé au syndrome métabolique. Par ailleurs, l'aldostérone exerce un effet délétère sur le système cardiovasculaire par son action sur la pression artérielle, mais également par des mécanismes indépendants. L'hypertension artérielle est rarement d'origine endocrinienne chez l'enfant, mais cette possibilité doit néanmoins être envisagée après exclusion des causes les plus fréquentes (70).

c. Diagnostic biologique :

• **Dosages de la kaliémie et de la kaliurèse :**

L'hypokaliémie est l'anomalie qui oriente habituellement vers le diagnostic. Il s'agit d'une hypokaliémie spontanée, retrouvée en l'absence de toute prise de traitement diurétique. Elle est liée à une perte rénale de potassium. Cependant, la kaliémie est normale dans plus de 20% des cas (73,74), voire 50% des cas d'HAP. Une kaliémie spontanément inférieure à 3,9 mmol/l est actuellement un critère orientant vers le diagnostic (73,75). La kaliurèse des 24 heures est, quand à elle, élevée, inadaptée à la kaliémie (>20–30 mmol/24h).

• **Dosages périphériques de rénine et d'aldostérone :**

Le diagnostic d'HAP repose sur la mesure couplée de l'aldostérone et de la rénine. Ces hormones sont influencées par leur cycle nyctéméral, la volémie, la position, et, le cas échéant, par les traitements antihypertenseurs en cours.

Le diagnostic repose sur la dissociation entre une aldostérone élevée et une rénine basse. On utilise couramment le rapport aldostérone/rénine, ce qui limite l'influence de l'heure et de la position sur les résultats obtenus. Cependant, il existe une grande variabilité du seuil diagnostique, probablement lié à la diversité des techniques de dosage de ces hormones. Il est extrêmement important de vérifier les

unités ainsi que le dosage utilisé, notamment pour la rénine. En effet, deux dosages existent : le dosage de la rénine active et le dosage de l'activité rénine plasmatique.

Les seuils proposés par la task force qui a récemment publié des recommandations pour le diagnostic d'HAP sont 30 ng/dl/ng/ml par heure si on dose l'activité rénine plasmatique, ou 91 pmol/mUI si on utilise la rénine active. (76) Ce test présente une importante sensibilité mais une faible spécificité.

- **Les tests dynamiques :**

Ces tests recommandés par les experts ont pour but de confirmer l'autonomie de sécrétion de l'aldostérone. Il en existe plusieurs : test de suppression par la charge sodée orale, la perfusion de sérum salé, l'administration de captopril, test de suppression par le fludrocortisone et l'administration de furosémide. Aucun de ces tests n'a de très bonne spécificité ni de très bonne sensibilité et l'utilisation d'un ou plusieurs de ces tests varie selon les centres. Certains de ces tests exposent à des risques : HTA sévère ou hypokaliémie sévère (charge sodée), hypotension ou aggravation de l'hypokaliémie (furosémide) .

Avant l'exploration :

6 semaines	1. Arrêt des spironolactones
4 semaines	2. Arrêt des diurétiques
2 semaines	3. Arrêt des β -bloquants, IEC et antagonistes de récepteurs de l'Ang II et régime normosodé (>6g NaCL/jour)

Le jour de l'exploration :

Dans le sang :	I. Mesure de la kaliémie.
	- Détermination de l'aldostéronémie et de la rénine.
	- Dosage de l'aldostéronurie
Dans les urines/24heures :	(THA ou aldostérone urinaire pH1) et du cortisol urinaire libre (FLU).
-	- Dosage de la créatinine, de la natriurèse et de la kaliurèse.

Tableau17 : Exploration d'un hyperminéralocorticisme

EMC Pathologie des corticosurrénales ; 4-107-1-20

d. Diagnostic topographique:• **Tomodensitométrie surrénalienne (77)**

Une fois le diagnostic hormonal d'HAP posé, les patients ont une imagerie surrénale le plus souvent par TDM. L'objectif est double :

- Orienter vers le caractère tumoral ou non de HAP en étudiant l'aspect des surrénales.
- Eliminer une lésion maligne par la taille de la tumeur, ainsi que la densité non injectée.

L'adénome de Conn apparait comme un nodule arrondi, de petite taille (< 20 mm de diamètre dans 90% des cas et < 10 mm de diamètre dans 20% des cas), homogène, de densité basse (pseudoliquidienne en rapport avec le contenu lipidique du tissu tumoral) et à rehaussement modéré après injection. La sensibilité du scanner pour le diagnostic d'adénome de Conn est supérieure à 90%.

Sa spécificité est en revanche médiocre, estimée à 30-40%, étant donné la fréquence des nodules surrénaliens non sécrétants (incidentalomes ou fortuitomes). En effet, rien ne permet de différencier en imagerie ces nodules d'un véritable adénome de Conn. La prévalence des adénomes sécrétants est supérieure à celles des adénomes de Conn et augmente avec l'âge et les chiffres tensionnels.

Dans le cas de l'hyperplasie bilatérale des surrénales, les aspects au scanner sont divers : normal, épaissement des surrénales, présence d'un ou de plusieurs micro- ou macronodules expliquant les sensibilités et spécificités médiocres de cette technique. Le scanner surrénalien peut être insuffisant pour distinguer adénome et hyperplasie. Son interprétation doit donc tenir du profil biologique, et des tests endocriniens dynamiques.

En cas de corticosurrénalome malin, on visualise en générale une masse volumineuse dont le diamètre est supérieur à 30 mm, de structure hétérogène avec plage de nécrose, tissu graisseux et calcification hyper vascularisée.

- **Imagerie par résonance magnétique surrénalienne :**

Le signal de l'adénome est souvent homogène ; isointense par rapport au foie aux séquences pondérées T1 et T2 ; ou un discret hyposignal T1, discret hypersignal T2. L'IRM n'est plus recommandée, car plus coûteuse et avec une moins bonne résolution spatiale que la TDM.(77)

- **Scintigraphie au noriodocholestérol :**

La scintigraphie au noriodocholestérol n'est plus utilisée pour discriminer les formes unilatérales des formes bilatérales. En effet, la sensibilité de cet examen est faible pour les nodules inférieurs à 15mm, ce qui limite ses indications dans une pathologie où la surrénale peut apparaître morphologiquement normale en tomodensitométrie (77).

- **Le cathétérisme veineux surrénal :**

Le cathétérisme veineux surrénal est l'examen de référence pour diagnostiquer un HAP latéralisé. Il permet de mesurer et de comparer la concentration d'aldostérone dans les veines surrénales droite et gauche et dans la veine cave inférieure. La mesure doit être simultanée par deux cathéters car la sécrétion d'aldostérone est pulsée, variable à très court terme. La mesure de l'aldostérone est standardisée par celle du cortisol pour tenir compte d'une éventuelle dilution de l'effluent surrénal. La chirurgie est envisagée s'il existe une asymétrie de sécrétion avec un rapport aldostérone sur cortisol cinq fois plus élevé d'un côté par rapport à l'autre (77).

e. Traitement :

Les objectifs thérapeutiques sont la correction de l'HTA et de l'hypokaliémie. Ils ont aussi pour but de prévenir les effets délétères directs de l'aldostérone en excès sur le système cardiovasculaire. Le traitement peut être chirurgical ou médical, dépendant surtout de l'étiologie de l'hyperaldostéronisme.

- **Traitement chirurgical (78) :**

Il est indiqué dans l'adénome de Conn. Actuellement, il consiste en une surrénalectomie laparoscopique unilatérale. Dans presque tous les cas, il y a correction de l'hypokaliémie et amélioration de l'HTA. La surrénalectomie unilatérale est utilisée

de préférence à l'exérèse sélective de l'adénome en raison de sa simplicité et des meilleurs résultats.

Une surveillance stricte de la kaliémie est indispensable pendant les premières semaines, une hyperkaliémie pouvant survenir en relation avec l'inertie de la sécrétion d'aldostérone par la glande surrénale controlatérale.

- **Traitement médical :**

Si la prise en charge du patient relève d'un traitement médical, notamment dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales, on propose en principe la spironolactone, diurétique épargneur de potassium et antagoniste de l'aldostérone à une posologie allant de 1 à 3 mg/kg/j.

L'efficacité est souvent assez spectaculaire, mais elle agit également sur le récepteur de la testostérone et de la progestérone. Elle peut donc entraîner des troubles de l'érection, une gynécomastie douloureuse et une irrégularité menstruelle à l'âge adulte ces effets sont liés à la dose et à la durée du traitement .

Un autre antagoniste de l'aldostérone a été commercialisé plus récemment. Il s'agit de l'eplerenone, plus spécifique et avec moins d'effet secondaire. Cependant l'efficacité du produit est moins bonne et son cout beaucoup plus élevé .(79)

Dans l'hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes, un traitement par dexaméthasone à doses faibles doit être prescrit, avec un suivi particulier de la croissance staturo-pondérale.

2.2.3 **Autres causes d'HTA en rapport avec des anomalies du métabolisme des minéralocorticoïdes :**

a. **Déficit en 11HSD2 (syndrome « apparent mineralocorticoid excess » – AME) :**

Ce syndrome revêt les caractéristiques des hyperaldostéronismes, alors que le taux d'aldostérone est abaissé. Le défaut d'activité 11HSD2 au niveau des cellules

tubulaires rénales inhibe l'inactivation du cortisol (composé F) en cortisone (composé E) et permet la liaison du cortisol sur le récepteur minéralocorticoïde.

La mise en évidence de ce trouble repose sur une élévation du rapport entre les excréctions urinaires des métabolites du cortisol et de la cortisone (Tétra-Hydro-F + aTHF)/THE.(80)

Le traitement repose sur l'usage théorique des glucocorticoïdes de synthèse. L'utilisation de spironolactones est indiquée lorsque les premiers ne sont pas suffisamment efficaces.

L'intoxication par la réglisse (acide glycyrréthinique) induit un syndrome AME acquis.

b. Syndrome de Liddle :

Le syndrome de Liddle constitue une HAT familiale, de transmission autosomique dominante, caractérisée par un début précoce de l'HTA avec hypokaliémie, alcalose métabolique et taux effondrés d'aldostérone et de rénine (81).

2.3.Les anomalies de synthèse du cortisol :

Les déficits enzymatiques congénitaux en 11β -hydroxylase et 17α -hydroxylase transmis sur le mode autosomique récessif aboutissent à une synthèse insuffisante des stéroïdes « terminaux » et en particulier de cortisol, l'hypocortisolisme induit une sécrétion accrue d'ACTH qui stimule la synthèse des précurseurs de la voie bloquée et des stéroïdes des autres voies, aboutissant à une hyperplasie des surrénales. La cause la plus fréquente (90%) d'hyperplasie par déficit enzymatique, liée à un déficit en 21 -hydroxylase, n'est pas associée à une HTA. L'expression clinique des déficits en 11β et 17α est hétérogène, et dépend de la sévérité du déficit enzymatique.

2.3.1. Déficit en 11 β -hydroxylase :

L'hyperplasie congénitale des surrénales est due dans 5 à 8 % des cas à un déficit en 11 β -hydroxylase.

Son incidence est d'environ 1 / 200 000 dans la population générale (82, 83).

a. Physiopathologie :

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

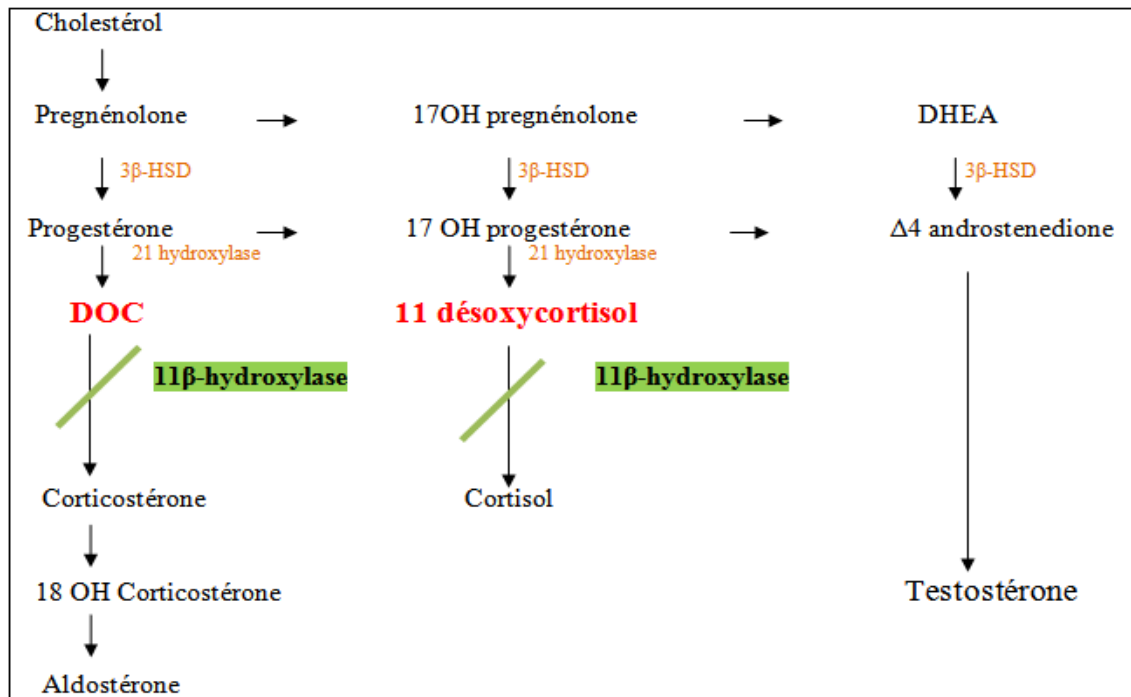


Figure 63: biosynthèse des stéroïdes surrénaliens en cas de déficit en 11 β -hydroxylase (flèche barrée)

b. Diagnostic clinique:

- Hypertension artérielle :

Les patients développent dans deux tiers des cas une HTA dans les premières années de vie (84,85).

Dans notre série un patient 2 patients avaient un déficit en 11 ils avaient tous une HTA menaçante reconstruée. En général, cette HTA est de sévérité modérée mais une hypertrophie ventriculaire gauche et une rétinopathie ont été observées dans certaines séries chez 30 voire 50% des patients, associées à quelques cas d'encéphalopathies hypertensives (84,85).

L'HTA serait due à l'accumulation de DOC. Cependant, les taux plasmatiques de DOC et la tension artérielle ne sont pas toujours corrélés. Il se peut que d'autres précurseurs minéralocorticoïdes jouent un rôle dans l'installation de l'HTA.

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

Malgré l'absence de déficit en minéralocorticoïdes, certains cas de syndrome de perte de sel ont été décrits. La plupart sont survenus au décours de la mise en route du traitement par hydrocortisone (86). Ce dernier inhibe la sécrétion accrue de DOC dans la zone fasciculée de la surrénale par le rétablissement du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'ACTH, qui n'est pas contrebalancée rapidement par une défreination du système rénine angiotensine et donc d'une augmentation de la synthèse de minéralocorticoïdes dans la zone glomérulée. Mais certains cas de syndrome de perte de sel ont été décrits avant la mise en route du traitement substitutif sans que l'on ait d'explication claire (87,88).

- **Syndrome de virilisation :**

Le déficit en 11 β -hydroxylase se révèle en période néonatale par une virilisation chez la fille pouvant aller d'un stade de Prader II à V. Elles ont des organes génitaux internes normaux.

Dans notre série nos deux patientes atteintes du déficit avaient un stade de Prader à IV.

Classification de PRADER :

- **Stade I :** simple hypertrophie du clitoris avec fente vulvaire normale.
- **Stade II :** hypertrophie du clitoris associée à une fusion postérieure des grandes Lèvres, les orifices urétral et vaginal sont intacts.
- **Stade III :** hypertrophie importante du clitoris avec fusion presque complète des grandes lèvres entourant un orifice unique qui débouche sur un Sinus urogénital.

- **Stade IV** : verge plus ou moins développée recouverte d'un tablier prépuce incomplet avec fusion complète des bourrelets génitaux. L'orifice Urogénital est unique de petite taille à la base de la verge, réalisant l'aspect d'hypospadias périnéal avec sinus urogénital bas.
- **Stade V** : masculinisation complète des organes génitaux externes, la verge est bien développée avec prépuce circonférentiel complet. L'orifice Urogénital est à l'extrémité du gland, le scrotum est plat et vide, Le sinus Urogénital est haut, c'est l'aspect d'une cryptorchidie bilatérale qui est réalisée.

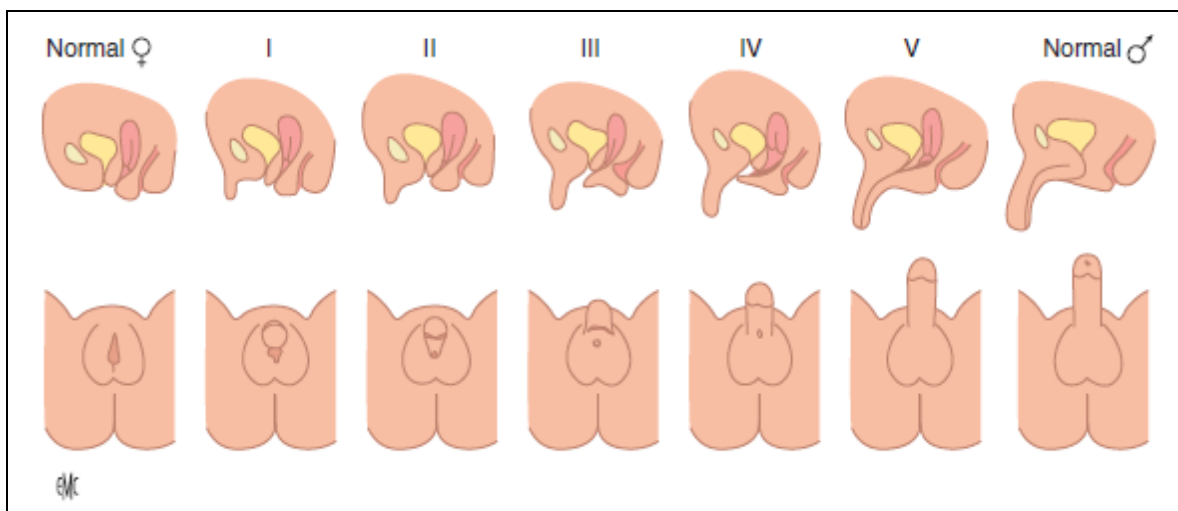


Figure 64 : stades de Prader : stades de virilisation de la fille.

EMC Bloc enzymatique précoce de la surrénale 10-015-B-20

- **Autres signes d'hyperandrogénie :**

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

c. **Diagnostic biologique :**

Le diagnostic est basé sur l'élévation du composé S et de la DOC de base ou après stimulation par l'ACTH. Le taux des androgènes surrénaliens est élevé ($\Delta 4$ et

testostérone). On peut également voir une élévation modérée de la 17OHP qui est en amont du bloc. En raison de l'excès de synthèse des métabolites minéralocorticoïdes, la rénine est basse. Elle peut parfois être associée à une hypokaliémie, mais de manière moins fréquente que les autres causes d'HTA à rénine basse.

d. Traitement :

• **Traitement médical (88)**

Le traitement est la substitution en Hydrocortisone.

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

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

Les doses d'hydrocortisone en cas de stress (fièvre $\geq 38,5$ °C, vomissements, diarrhée, accidents) sont de deux à trois fois la dose habituelle, à donner au mieux en trois prises, pendant toute la durée du stress.

Les inhibiteurs calciques semblent les plus appropriés et les plus efficaces dans le traitement de l'hypertension artérielle installée.

• **Traitement chirurgical :**

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

e. Diagnostic et traitement anténatal (89):

Il est possible de faire le diagnostic pour les familles à risque. Le diagnostic peut se faire par typage HLA du fœtus (16^{ème}–17^{ème} semaine de gestation) et permet de connaître les sujets atteints quelque soit leur forme.

Actuellement, le diagnostic hormonal est remplacé par l'étude de l'ADN fœtal obtenue à partir des prélèvements des villosités choriales. L'analyse de l'ADN permet de faire un diagnostic précoce (7–10^{ème} Semaine d'aménorrhée), d'identifier les mutations responsables du déficit, et de prédire le phénotype.

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

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

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

2.3.2.Déficit en 17 α -hydroxylase :

Le déficit en 17 α -hydroxylase (ou P450c17) est une des causes rares d'hyperplasie congénitale des surrénales puisqu'elle est estimée être responsable de 1% des cas (90,91).

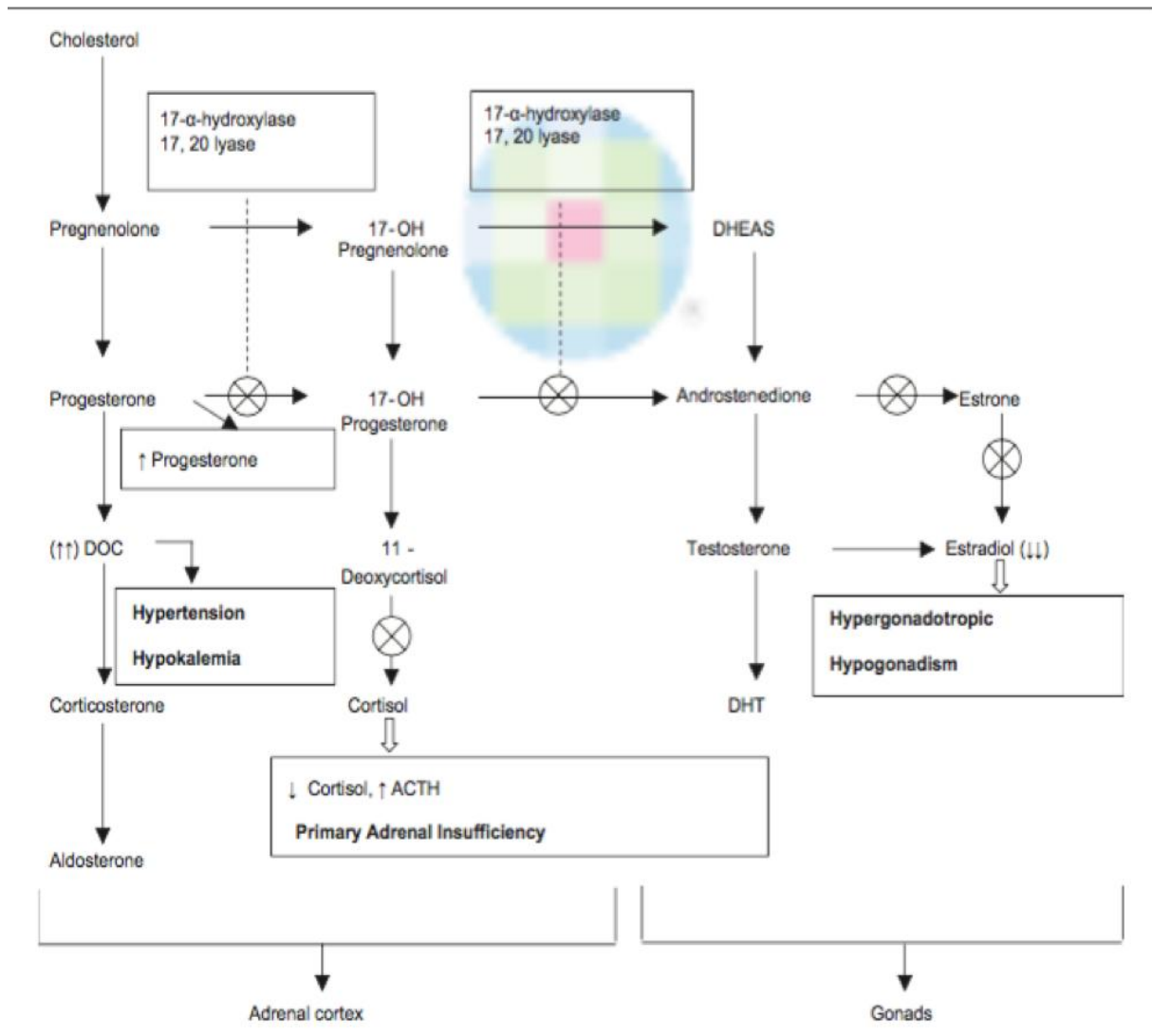


Figure 65 : schéma simplifié du déficit en 17 α -hydroxylase.

Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Apr-Jun 2011 / Vol 15 | Issue 2

a. Diagnostic clinique (92):

Les patients développent une HTA due à une synthèse excessive de minéralocorticoïdes.

L'âge de survenue de cette HTA n'est pas connu car la majorité des patients sont hypertendus lors du diagnostic, fait à l'âge pubertaire devant un retard pubertaire ou une aménorrhée primaire.

L'HTA est modérée à sévère sans que l'on ait pour l'instant déterminé les facteurs influençant sa sévérité.

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

Paradoxalement, ces patients ne présentent pas de signes d'insuffisance glucocorticoïde et aucun épisode d'insuffisance surrénalienne aiguë n'a encore été décrit. Cela expliquerait l'âge tardif au diagnostic.

b. Diagnostic biologique :

La carence en cortisol est responsable de l'absence de rétrocontrôle négatif sur l'ACTH dont la synthèse augmente et entraîne une surproduction des métabolites d'amont qui sont convertis en minéralocorticoïdes, en particulier en DOC et corticostérone.

Cet excès de minéralocorticoïdes entraîne l'inhibition du système rénine angiotensine.

Donc le déficit en 17 α -hydroxylase est suspecté devant :

- Des taux élevés de DOC de corticostérone
- Rénine basse
- Des valeurs basses de 17OHP et de composé S.

Le test de stimulation par l'ACTH n'est pas toujours nécessaire au diagnostic.

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

c. Traitement :

La carence en cortisol est suppléementée par de l'Hydrocortisone. En plus de cet effet, l'Hydrocortisone rétablit le rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et de ce fait permet la diminution de synthèse des minéralocorticoïdes et la normalisation de la tension artérielle.

Vu l'absence d'épisode d'insuffisance surrénalienne aiguë dans cette pathologie, il n'est pas recommandé d'augmenter les doses d'Hc en cas de stress ou de maladie intercurrente.

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

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

2.4. Formes héréditaires « monogéniques » d'HTA :

2.4.1 Syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (syndrome d'Ulick) :

L'AME est un syndrome rare, de gravité inégale, de transmission autosomique récessive comportant une HTA sévère, précoce, variable dans le temps, souvent compliquée et difficile à traiter.

L'HTA est associée à une néphrocalcinose et un retard de croissance anté et post natal (93,94).

⇒ Physiopathologie de l'HTA

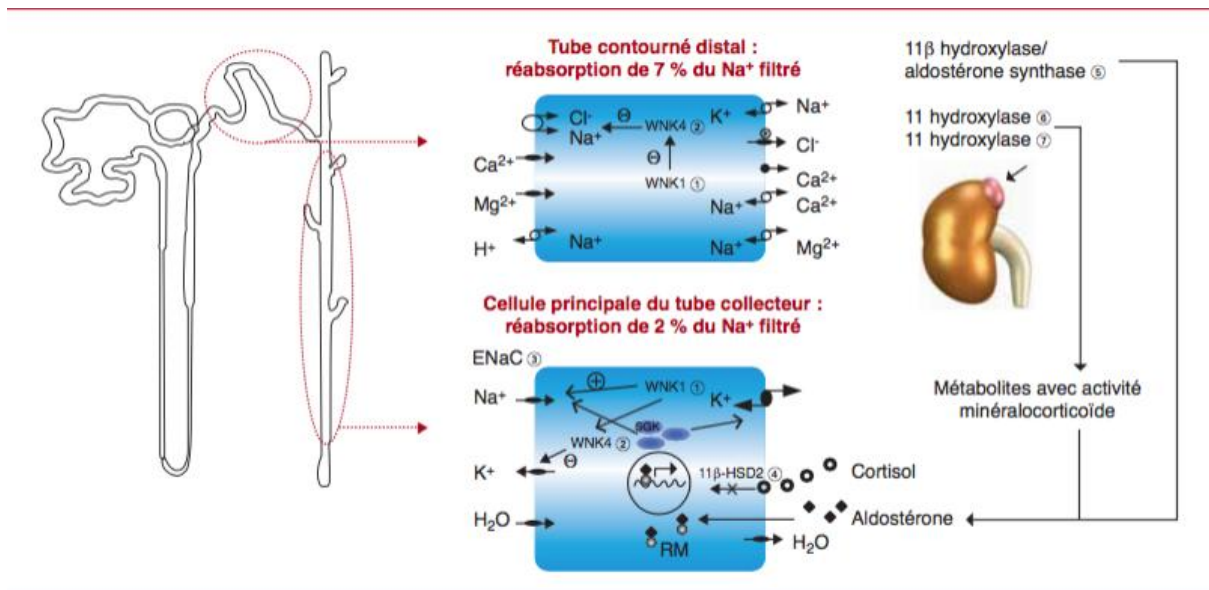


Figure 66 : Mécanismes de réabsorption de NaCl dans le néphron distal

R.VARGAS-POUSSOU, X. JEUNEMAITRE Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.HTA Monogénique de l'enfant.

L'hyperaldostéronisme à rénine et aldostérone basses, parfois discret, s'associe à une anomalie de répartition des glucocorticoïdes avec une augmentation du rapport sanguin cortisol/cortisone (95, 96).

L'équilibre et la conversion cortisol/cortisone dépend de deux enzymes :

- La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases de type 1 (11 β HSD1), présente dans les organes glucocorticoïdes, a une faible affinité et est capable de convertir le cortisol en cortisone et inversement peut libérer du cortisol.
- La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases de type 2 (11 β HSD2), présente essentiellement dans les organes minéralocorticoïdes, avec une haute affinité, assure uniquement la transformation du cortisol en cortisone.

Le syndrome d'Ulick est lié à l'absence de 11 β HSD2 conduisant à la présence de fortes doses de cortisol, notamment dans les organes minéralocorticoïdes, provoquant l'activation du récepteur de l'aldostérone.

Les cellules épithéliales du tube collecteur rénal possèdent des récepteurs minéralocorticoïdes mais aussi glucocorticoïdes. Les cellules cibles des hormones minéralocorticoïdes sont donc exposées à un afflux important d'hormones glucocorticoïdes qui circulent à une concentration mille fois plus élevée que celle de l'aldostérone.

Or, *in vitro*, le récepteur minéralocorticoïde a une affinité similaire pour l'aldostérone et le cortisol. Un mécanisme particulier d'inactivation du cortisol a donc lieu dans ces cellules cibles consistant en une réduction de la fonction hydroxyle en 11 grâce à une 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase. Une enzyme hépatique (11 β HSD1), ayant une activité oxydoréductasique et une faible affinité pour les glucocorticoïdes et une enzyme rénale (11 β HSD2), avec une affinité très importante pour les glucocorticoïdes et n'ayant qu'une activité réductasique, sont impliquées. La 11 β HSD2 est exprimée notamment dans le tube contourné distal, le placenta, le colon et le pancréas. Cette enzyme est colocalisée avec le récepteur minéralocorticoïde dans les tissus cibles de l'aldostérone et empêche ainsi la liaison des glucocorticoïdes au récepteur minéralocorticoïde par la réduction du cortisol en cortisone et de la corticostérone en 11 β déhydrocorticostérone. Lorsque la 11 β HSD2 est inactive, le récepteur minéralocorticoïde est saturé par le cortisol qui exerce alors un effet minéralocorticoïde intense. L'importante réabsorption sodée avec fuite rénale de potassium qui en résulte aboutit à une HTA caractérisée par une alcalose hypokaliémique et, du fait d'un rétrocontrôle négatif, à un hyporéninisme-hypoaldostéronisme marqué.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence dans le sang et les urines d'un déséquilibre de concentration entre le cortisol (F) et la cortisone (E), ainsi que de leurs métabolites urinaires tétrahydroxylés (THE, THF et alloTHF) (97).

Le traitement spécifique repose sur la dexaméthasone, puisque c'est l'excès de glucocorticoïdes actifs qui exerce l'effet minéralocorticoïde. Les corticoïdes exogènes vont freiner la sécrétion d'ACTH (par rétrocontrôle négatif), et donc celle du cortisol endogène. Cependant, ce traitement n'est pas toujours efficace avec, en particulier, la possibilité d'un échappement tensionnel au bout de quelques semaines ou années, nécessitant une adjonction thérapeutique. L'alternative principale réside dans les diurétiques épargneurs du potassium tels que la spironolactone (corrigeant à la fois l'HTA et l'hypokaliémie) mais aussi l'amiloride (98).

2.4.2.Syndrome de Liddle :

Il s'agit également d'une maladie de transmission autosomique dominante, caractérisée par une HTA sévère s'accompagnant d'une hypokaliémie avec alcalose métabolique.

Le tableau hormonal est celui d'un hyporéninisme-hypoaldostéronisme.

Il existe une expansion volémique non liée à une production excessive d'aldostérone ou d'autres minéralocorticoïdes comme le montrent les niveaux bas de rénine et d'aldostérone plasmatiques.(99)

⇒ **HTA sévère+Hypokaliémie+alcalose métabolique**

2.4.3.Syndrome de Gordon :

L'hypertension artérielle familiale hyperkaliémique (HHF) autrement appelée syndrome de Gordon ou pseudohypoaldostéronisme de type 2 (PHA2) est une pathologie rare, héréditaire, de transmission autosomique dominante.

Elle se manifeste par une HTA, pouvant débiter dans l'enfance, et une hyperkaliémie associée à une acidose hyperchlorémique sans altération de la fonction rénale.

⇒ HTA+hyperkaliémie+acidose hyperchlorémique

2.4.4.Hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone :

L'hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone (aussi appelée GRA pour glucocorticoid-remediable aldosteronism) ou hyperaldostéronisme primaire familial de type I (FH-I). Cette pathologie est caractérisée par une hypertension artérielle précoce, souvent apparue avant l'âge de 20 ans, et sévère associée à un tableau biologique d'hyperaldostéronisme primaire (hypokaliémie, rénine plasmatique basse, aldostérone plasmatique et urinaire élevées) d'intensité variable qui peut être associé à la présence de micronodules surrénaliens.

Elle se distingue des autres hyperaldostéronismes primaires par son caractère familial, sa transmission autosomique dominante, par l'importante production de stéroïdes 18-hydroxylés et par la normalisation de l'aldostérone et de la pression artérielle (PA) sous de faibles doses de dexaméthasone.

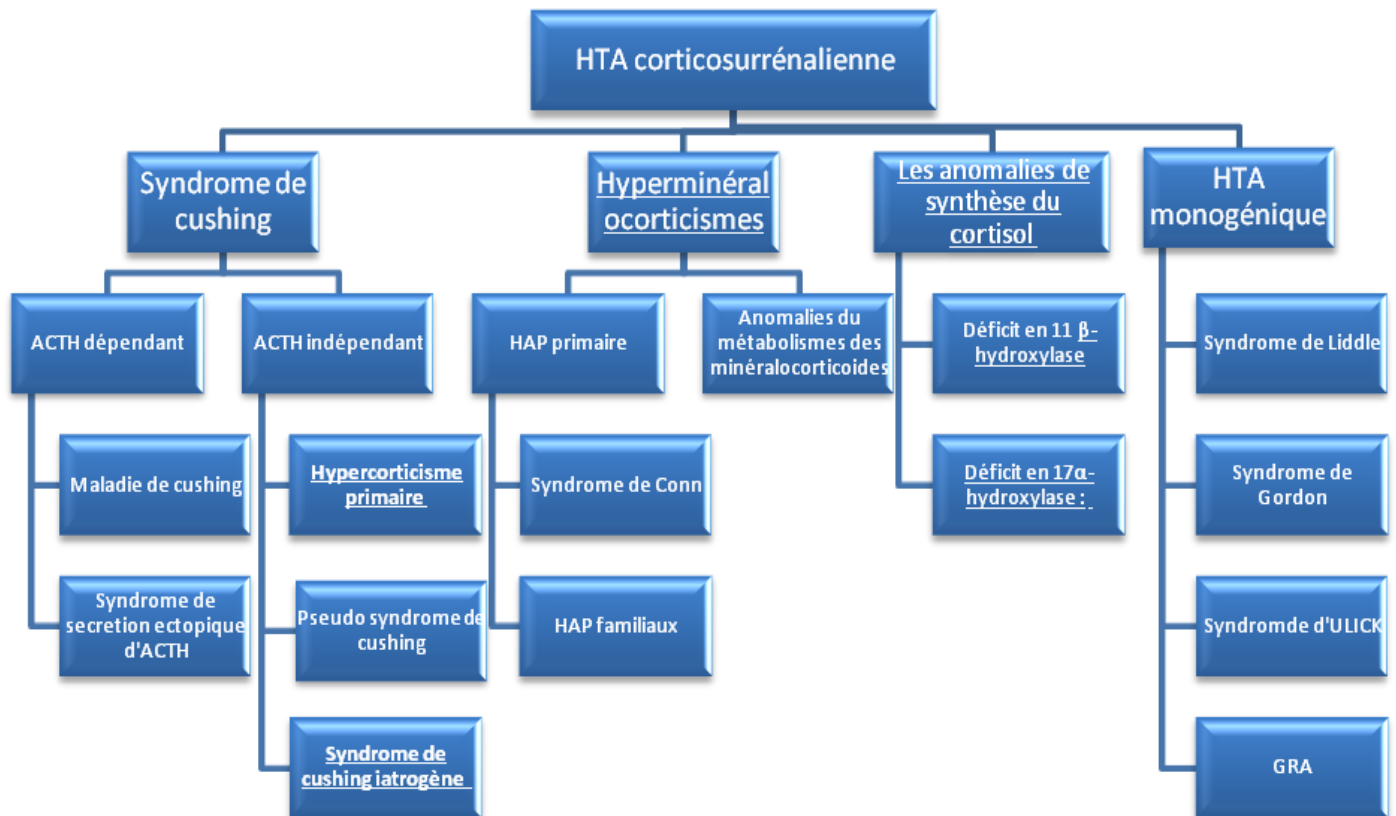
Dans le FH-I, la sécrétion d'aldostérone n'est plus contrôlée par l'angiotensine II mais par l'ACTH.

À côté de l'hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone, il existe une seconde forme mendélienne d'hyperaldostéronisme primaire appelé hyperaldostéronisme primaire familial de type II (FH-II). Le tableau clinique est celui d'une HTA secondaire à un hyperaldostéronisme primaire, non freinable par la dexaméthasone, avec ou sans adénome surrénalien.

Maladie	Transmission	OMIM	Gène/locus	Protéine*	Kallé- mie	Aldo- stérone	Rénine	Dosages hormonaux	Traitement
Syndrome de Gordon ou pseudohypoaldosté- ronisme de type 2	AD	145260	WNK1/12p13 WNK4/17q21	"With no lysine kinases" 1 et 4 ①, ②	N ou ↑	N ou ↑	↓		Thiazidiques
Syndrome de Liddle	AD	177200	SCNN1B/ 16p13-p12 SCNN1G/ 16p13-p12	Sous-unités β et γ d'ENaC ③	N ou ↓	↓	↓		Amiloride ou triamtérène
Le syndrome d'excès apparent en minéralo- corticoïdes ou syndrome d'Ulick	AR	218030	HSD11B2/16q22	11β-HSD2 ④	↓ (N)	↓	↓	↑ F/E et HFT + AlloTHF/THE (sang et urines)	Dexamé- thasone Spiro- lactone
Hyperaldostérionisme suppressible par la dexaméthasone	AD	103900	CYP11B1- CYP11B2/8q21	11β hydroxylase/ aldostérone synthase ⑤	N ou ↓	(N) ↑	↓	↑ 18 hydroxy- cortisol et 18 oxocortisol	Dexamé- thasone
Hyperplasie congénitale des surrénales	AR	202010 202110	CYP11B1/8q21 CYP17A1/ 10q24.3	11-hydroxylase ⑥ 17-hydroxylase ⑦	N ou ↓	↓	↓	11-déoxycortisol 11-déoxycortico- stérone	Spiro- lactone

* Les numéros correspondent à la localisation de la protéine sur la **figure**

Tableau 18 : Principales causes d'HTA monogénique de l'enfant et leurs caractéristiques cliniques.



Récapitulation des différentes étiologies de l'HTA endocrine d'origine corticosurrénalienne.

3. HTA médullosurrénalienne :

La pathologie médullosurrénalienne se réduit chez l'enfant aux :

- Sympathomes ou neuroblastome, qui sont des tumeurs développées à partir des cellules sympathiques. (100)
- Phéochromocytome, qui est une tumeur développée aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale (80 à 85 % des cas) (101), ou de résidus embryonnaires chromaffines extra surrénaux. (102)

Le terme de phéochromocytome est réservé aux tumeurs développées à partir des cellules chromaffines, il secrète de façon excessive des catécholamines en quantités et types variables, de façon exclusive ou associée, de façon continue ou discontinue (103) (104) .

Quant aux tumeurs extra surrénales développées aux dépens du système nerveux autonome, elles sont appelées paragangliomes et leur siège s'étend de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien (101).

Le phéochromocytome reste la pathologie de la médulo-surrénale la plus fréquente chez l'enfant. (105)

3.1. Phéochromocytome

3.1.1. Aperçu historique :

Frankel fut le premier à décrire la tumeur surrénalienne en 1886, mais c'est Poll, en 1905 qui lui donna le nom de phéochromocytome en découvrant l'aspect sombre (phéo), couleur (chromo) de la surface de la tumeur en l'exposant aux sels de chrome. (102)

Le docteur Von Euler a gagné le prix Nobel 1946 en prouvant que la Norépinéphrine est un neurotransmetteur. Mais diagnostiquer, localiser ou trouver un

phéochromocytome dans le corps est resté extrêmement difficile jusqu'aux progrès récents de l'imagerie. (106)

3.1.2. Épidémiologie :

L'incidence annuelle du phéochromocytome est de l'ordre de 1 cas pour 2 millions (107). Aux Etats-Unis, son incidence est d'environ 1/100000 personnes dont 10 à 20% des cas sont représentés par des enfants et des adolescents. (107)

Il atteint surtout le garçon (2/3 des cas) (108) et survient essentiellement entre 6 et 14 ans, avec une moyenne d'âge de découverte de 9ans et demi. Cependant, quelques cas ont été décrits chez le nouveau-né (109).

Dans notre série le seul malade atteint de phéochromocytome était de sexe féminin et âgé de 10 ans .

Les phéochromocytomes constituent une cause rare de l'hypertension artérielle puisque leur prévalence chez les hypertendus est estimée entre 0,1 et 0,6%, ainsi tout hypertendu n'est pas forcément porteur de phéochromocytome (110) .

Chez l'enfant le phéochromocytome représente 0,1 à 1 % des causes d'HTA celle ci évolue volontiers sur un mode plus sévère que chez l'adulte (111). Elle peut toutefois être absente, notamment au cours d'une récurrence, ce qui pourrait correspondre à des formes sécrétant la dopamine (112).

Les complications majeures des phéochromocytomes sont liées d'une part aux conséquences cardiaques et neurologiques des poussées hypertensives, d'autre part à la récurrence fréquente des formes bénignes (8% à 5 ans, 20% à 10 ans dans les formes sporadiques) (110), enfin à la malignité (110) dont le pronostic reste péjoratif .

Le plus souvent, le phéochromocytome est sporadique, mais peut s'intégrer dans le cadre d'une maladie familiale (111) ou d'une affection génétique (101, 103) surtout quand il est bilatéral, notamment :

les néoplasies endocriniennes multiples dont la prévalence est de 1/25000.

la maladie de Von Hippel Lindau dont la prévalence est de 1/36000. la

maladie de Von Ricklinghausen dont la prévalence est de 1/3000.

3.1.3. Physiopathologie :

Les phéochromocytomes sécrètent des catécholamines de façon discontinue, en quantités variables, et de types divers, dont les effets vasculaires, cardiaques ou métaboliques, sont très différents (H.T.A., Hypotension orthostatique probablement liée à l'hypovolémie induite par le taux élevé de catécholamines circulantes).

De plus, l'ubiquité et la diversité des récepteurs aux catécholamines sont responsables du grand polymorphisme clinique des phéochromocytomes. Les catécholamines sécrétées sont en partie recaptées par les terminaisons nerveuses, une partie est éliminée sous forme active, intacte dans les urines (environ 10 %), et le reste étant éliminé sous forme d'acide vanyl mandélique ou de dérivés méthoxylés dont le dosage, est très utile pour le diagnostic.

3.1.4. Aspect clinique :

a. Présentation clinique habituelle (113,114)

Chez l'enfant, la symptomatologie est dominée par les céphalées, les sueurs et les troubles digestifs : nausées, vomissements, crises douloureuses abdominales ou troubles du transit. Mais c'est l'HTA qui est la manifestation clinique clé qui conduit au diagnostic.

✓ L'hypertension artérielle :

C'est le signe révélateur du phéochromocytome dans plus de 90% des cas. Elle est :

Soit paroxystique,

Soit le plus souvent permanente systolo-diastolique, qui peut être pure ou

entrecoupée de paroxysmes (115).

Chez l'enfant, elle évolue volontiers sur un mode plus sévère que chez l'adulte, elle peut alors se compliquer de rétinopathies, de cardiomyopathies, ou d'hémorragies cérébrales (115).

L'hypertension artérielle peut toutefois être absente, notamment au cours des récurrences, ce qui pourrait conduire à des formes sécrétant de la dopamine.

L'hypotension orthostatique est fréquente dans les phéochromocytomes, elle résulte probablement de l'hypovolémie induite par les taux élevés de catécholamines (114).

✓ **Manifestations paroxystiques : (114)**

Les plus fréquentes sont :

Les céphalées : intenses et pulsatiles, de localisation variable, en général bilatérales ; elles entraînent parfois une diminution de l'acuité visuelle.

Les sueurs : abondantes et inappropriées.

Les palpitations : avec ou sans tachycardie.

Il peut s'agir également de troubles vasomoteurs de la face ou des extrémités, de crises douloureuses abdominales ou thoraciques, de trouble transitoire de la vue ou d'épisodes d'agitation anxieuse.

La survenue de ces symptômes est en général explosive et ils ont tendance à devenir de plus en plus fréquents avec l'évolution de la maladie.

La durée des paroxysmes varie de quelques minutes à quelques heures, le plus souvent elle est de moins de 40 minutes (115).

Le déclenchement de la crise est le plus souvent spontané, mais celle-ci peut être déclenchée par une émotion, par la palpation de l'abdomen, ou par certaines

prises médicamenteuses (bêtabloquants, anesthésiques, produit de contraste ...), voire même par des mictions dans les phéochromocytomes paravésicaux. (113,115)

b. Les manifestations atypiques (113)

Peuvent égarer le clinicien et faire retarder le diagnostic. Elles sont représentées essentiellement par un arrêt de la croissance, un amaigrissement en dépit d'une polyphagie, une asthénie, une altération de l'état général, un état fébrile ou subfébrile, un syndrome inflammatoire isolé, un syndrome polyuropolydypsique, une thermophobie ou des troubles de la glycorégulation. En cas d'infarcissement de la tumeur, la libération massive des catécholamines peut générer un choc adrénérgique (116) .

Des lésions osseuses peuvent se produire au niveau des métaphyses par micro infarctus, provoquées par un vasospasme, et favorisées par l'hyperviscosité sanguine. Ces lésions peuvent simuler des localisations métastatiques (114) (117) .

c. Formes asymptomatiques (115,118,120)

Le phéochromocytome peut être asymptomatique. Du fait des avancées de l'imagerie et de la généralisation du dépistage familial, la proportion de patients asymptomatiques est de plus en plus élevée. Ils représentent ainsi 5% des incidentalomes surrenaliens. Leur recherche doit être systématique lors de la découverte fortuite d'une masse surrenalienne, même en l'absence de signes cliniques évocateurs.

Les paragangliomes de la tête au cou peuvent être découverts devant une tumeur pulsatile de la région cervicale, des acouphènes, une baisse de l'audition, ou fortuitement lors d'une échographie cervicale ou d'un dépistage familial.

3.1.5. Diagnostic biologique :

Orienté par les signes d'appel cliniques, le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'une hypersécrétion de catécholamines lors de dosages statiques, tout en sachant que la moindre agression physique ou psychique est capable de déclencher un pic sécrétoire des catécholamines.

On dispose de dosages urinaires et plasmatiques des catécholamines et de leurs dérivés, les méthoxyamines et l'acide vanylmandélique (VMA) (114).

	Sensibilité (%)	Spécificité(%)
Métanéphrines plasmatiques	99	89
Catécholamines plasmatiques	84	81
Catécholamines urinaires	86	88
Métanéphrines urinaires fractionnées	97	69
Métanéphrines urinaires totales	77	93
Acide vanylmandélique urinaire	64	95

Tableau 19 : Sensibilité et spécificité des tests biologiques pour le diagnostic du phéochromocytome.

L'interprétation des résultats nécessite la connaissance des facteurs physiologiques, pathologiques et pharmacologiques susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques et urinaires des catécholamines et leurs dérivés (114).

○ Les dosages urinaires :

Ils doivent être réalisés sur deux ou trois diurèses de 24 heures des jours successifs. Ce dosage suppose un recueil des urines sur milieu acide et stockage à froid, compte tenu de l'instabilité des catécholamines à PH neutre. Les interférences alimentaires ou médicamenteuses, fréquentes avec les méthodes spectrophotométriques et spectrofluorimétriques, ont pratiquement disparu depuis

l'utilisation des techniques à la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (114).

a. Les catécholamines urinaires : adrénaline et noradrénaline (114):

On peut, soit doser les catécholamines libres ou catécholamines totales, soit faire un dosage séparé : Adrénaline et/ou Noradrénaline.

La sensibilité diagnostique des catécholamines urinaires est comprise entre 60 et 90%. Le dosage séparé de la noradrénaline et de l'adrénaline améliore le pouvoir diagnostic car il permet de révéler les phéochromocytomes à faible activité sécrétoire, sécrétant préférentiellement l'une ou l'autre des deux catécholamines.

b. La dopamine urinaire :

L'élévation de la dopamine urinaire n'est pas constante (24 à 57% des cas de phéochromocytomes).

La fréquence des valeurs élevées de dopamine est plus grande dans les phéochromocytomes malins (46% à 100%) que dans les phéochromocytomes bénins (5 à 38%) (114).

c. Les méthoxyamines urinaires :

Le dosage des méthoxyamines urinaires représente actuellement le dosage de choix. En raison de son excellente fiabilité diagnostique, il dépasse largement le dosage de l'acide vanylmandélique et des catécholamines urinaires. Sa sensibilité diagnostique avoisine les 100%.

d. L'acide vanylmandélique urinaire (114):

Le VMA est le premier métabolite dont le dosage a été effectué en vue de la recherche des phéochromocytomes.

Malgré l'apport de la HPLC, la sensibilité diagnostique du VMA reste médiocre.

Le VMA est normal ou peu élevé dans plus d'un quart des prélèvements urinaires effectués chez des patients porteurs d'un phéochromocytome.

Pour éviter la contrainte d'un recueil urinaire de 24h, certains auteurs ont proposé un recueil d'une heure ou sur les urines de la nuit, qui, couplé à la mesure de la créatinine, semblerait être de la même valeur.

○ **Les dosages plasmatiques (114)**

Les dosages plasmatiques sont de réalisation plus aisée, mais nécessitent des conditions de prélèvements rigoureuses : prélèvement le matin, à jeun, au moins 30 min après la pose d'un cathéter veineux, sujet allongé et au repos depuis la veille.

a. **Les catécholamines plasmatiques : Adrénaline et Noradrénaline**

La valeur diagnostique des catécholamines dans les prélèvements de sang isolés est de 60 à 88%. La plupart des auteurs la trouvent moins bonne que celle des catécholamines ou des méthoxyamines urinaires.

Le dosage des catécholamines plasmatiques dans les prélèvements étagés de sang veineux a été utilisé pour localiser le ou les tumeurs avant l'introduction de la TDM et de la scintigraphie à la MIBG. Actuellement, son application est limitée aux rares cas de localisation difficile (108).

b. **Les catécholamines et les tests dynamiques :**

Pour confirmer le diagnostic dans les formes paroxystiques, on a défini des tests dynamiques capables de stimuler intensément la sécrétion tumorale ; cependant, ces tests de stimulation (glucagon, histamine, thyramine) sont abandonnés actuellement à cause du danger potentiel d'une crise hypertensive (108,115) .

Le test de freination à la clonidine est théoriquement sans effets sur la concentration plasmatique de noradrénaline en cas de phéochromocytome, mais peu utilisé car de sensibilité et spécificité médiocres.

Les méthoxyamines plasmatiques (120):

Cet examen a une haute sensibilité, il permet de détecter des taux de 0,2 nmol/l. Il n'existe pas d'interférence médicamenteuse avec la méthode HPLC.

La sensibilité diagnostique est de 98%, nettement supérieure à celle des catécholamines plasmatiques ou urinaires, au dosage de VMA, voisine du dosage des méthoxyamines urinaires, mais nettement plus facile à réaliser techniquement.

En pratique, des taux normaux éliminent un phéochromocytome, et ce dosage est donc d'un grand intérêt pour le diagnostic, à partir d'une seule prise de sang.

Conclusion :

Parmi les marqueurs biologiques, seuls les dérivés méthoxylés urinaires et plasmatiques restent les index les plus directs et les plus fiables de l'hypersécrétion des catécholamines. Leur élévation indique donc la présence de phéochromocytome, leur sensibilité approche les 100%, devançant largement les catécholamines urinaires, plasmatiques et le VMA.

3.1.6. Diagnostic topographique :

Il est entrepris après confirmation biologique du diagnostic. Le bilan doit être le plus précis possible pour détecter les formes multifocales et/ou métastatiques même s'il n'existe pas de critères d'imagerie pour définir l'évolution et le potentiel malin d'un phéochromocytome.

Tous les examens traditionnels (ASP, UIV, échographie) sont actuellement supplémentés par trois examens qui ont chacun et surtout en association, une fiabilité de détection de phéochromocytomes, proches de 100% : la TDM, l'IRM et la scintigraphie à la MIBG.

Radiographie pulmonaire :

Elle n'a pas de valeur diagnostique, mais elle est systématique à la recherche d'une localisation thoracique (phéochromocytome extra surrénalien), et de métastases pulmonaires de phéochromocytome malin (114).

Echographie abdominale

Elle représente en fait aujourd'hui le premier examen. Elle visualise surtout les tumeurs surrénaliennes ; pour les sites ectopiques, seul le site vésical peut être exploré de façon satisfaisante.

L'utilisation de sonde à haute fréquence permet de visualiser des tumeurs de l'ordre de 1cm de diamètre. Ses performances sont toutefois limitées chez l'enfant par l'interposition de gaz digestifs.

La TDM (121)

La TDM avec et sans injection de produit de contraste est l'examen de première intention. Sa sensibilité est élevée, estimée entre 89 et 98% pour les phéochromocytomes surrénaliens. Elle permet de visualiser les tumeurs de 1-2 cm et présente l'avantage d'un faible coût.

La sensibilité est cependant moins bonne dans les formes extrasurréaliennes, métastatiques ou les récives postopératoires. Elle présente des limites, notamment pour Les petites tumeurs inférieures à 1 cm ne déformant pas les contours surrénaliens et chez l'enfant à cause de la pauvreté de la graisse rétroperitonéale.

La mesure de la densité constitue une aide pour le diagnostic de nature, particulièrement utile en cas d'incidentalomes. Lorsque la densité est inférieure à 10 UH (Unité Hounsfield) sur les coupes sans injections, le phéochromocytome est exclu. Pour des densités supérieures (de l'ordre de 40-60 UH pour les phéochromocytomes),

il est nécessaire de s'aider des clichés après injection de produit de contraste et du calcul du Wash out.

L'absence de spécificités des images impose une interprétation des résultats en fonction des contextes clinique et biologique, ce qui peut être difficile dans les phéochromocytomes asymptomatiques, les formes atypiques ou celles ne sécrétant pas de catécholamines.

L'IRM (113,121)

Sa sensibilité est excellente, comprise entre 93 et 100% pour les tumeurs surrénaliennes.

L'IRM est particulièrement performante pour le diagnostic des tumeurs intracardiaques, péricardiaques et périvasculaires et dans les localisations de la tête et du cou où sa sensibilité est supérieure à celle de la TDM. Elle a également l'avantage de permettre la détermination des rapports anatomiques de la tumeur et des vaisseaux voisins.

L'image caractéristique d'un phéochromocytome est un signal intermédiaire en T1, proche de celui du foie, puis un hypersignal en T2 se renforçant au deuxième écho et considéré comme quasi-spécifique (114).

Le principal inconvénient de l'IRM est son coût, deux fois supérieur à celui de la TDM. Non irradiante, elle doit cependant être privilégiée chez les enfants et les femmes enceintes ou en cas d'allergie avérée aux produits de contraste.

Scintigraphie à la MIBG (120) :

La MIBG est un dérivé de la guanéthidine, structurellement proche de la noradrénaline activement recaptée par les récepteurs des terminaisons adrénergiques de type 1, ayant une affinité pour le tissu chromaffine.

Le ou les phéochromocytomes supracentimétriques apparaissent comme des foyers d'hyperfixation sur la scintigraphie corporelle totale. Les surrénales normales sont faiblement visualisées. En cas de phéochromocytome, la fixation surrénalienne est visible à la 24ème heure et augmente à la 48ème heure, vraisemblablement par le fait que la demi-vie est plus longue dans le tissu tumoral. Certains médicaments (antidépresseurs tricycliques, inhibiteur de la MAO, ...) inhibant la captation des catécholamines, suppriment la fixation.

Sa sensibilité est de l'ordre de 95%, sa spécificité avoisine 95% également. Le marquage à l'iode 123 doit être privilégié. En effet, il est plus coûteux mais moins irradiant et permet d'obtenir des images de meilleure qualité que le marquage à l'iode 131, surtout utilisé dans un but thérapeutique. Pour limiter l'irradiation thyroïdienne, il est nécessaire de réaliser une préparation par le Lugol fort 5%, 30 gouttes matin et soir à débiter 5 jours avant la scintigraphie et à poursuivre 3 jours après.

En conclusion :

L'échographie est peu performante pour l'exploration des surrénales. En pratique, seule la TDM constitue l'examen à proposer lors de la suspicion de phéochromocytome surrénalien. (fig.67)

L'IRM et la scintigraphie à la MIBG ont une sensibilité supérieure à la TDM pour la localisation des métastases et des localisations extra- surrénaliennes.

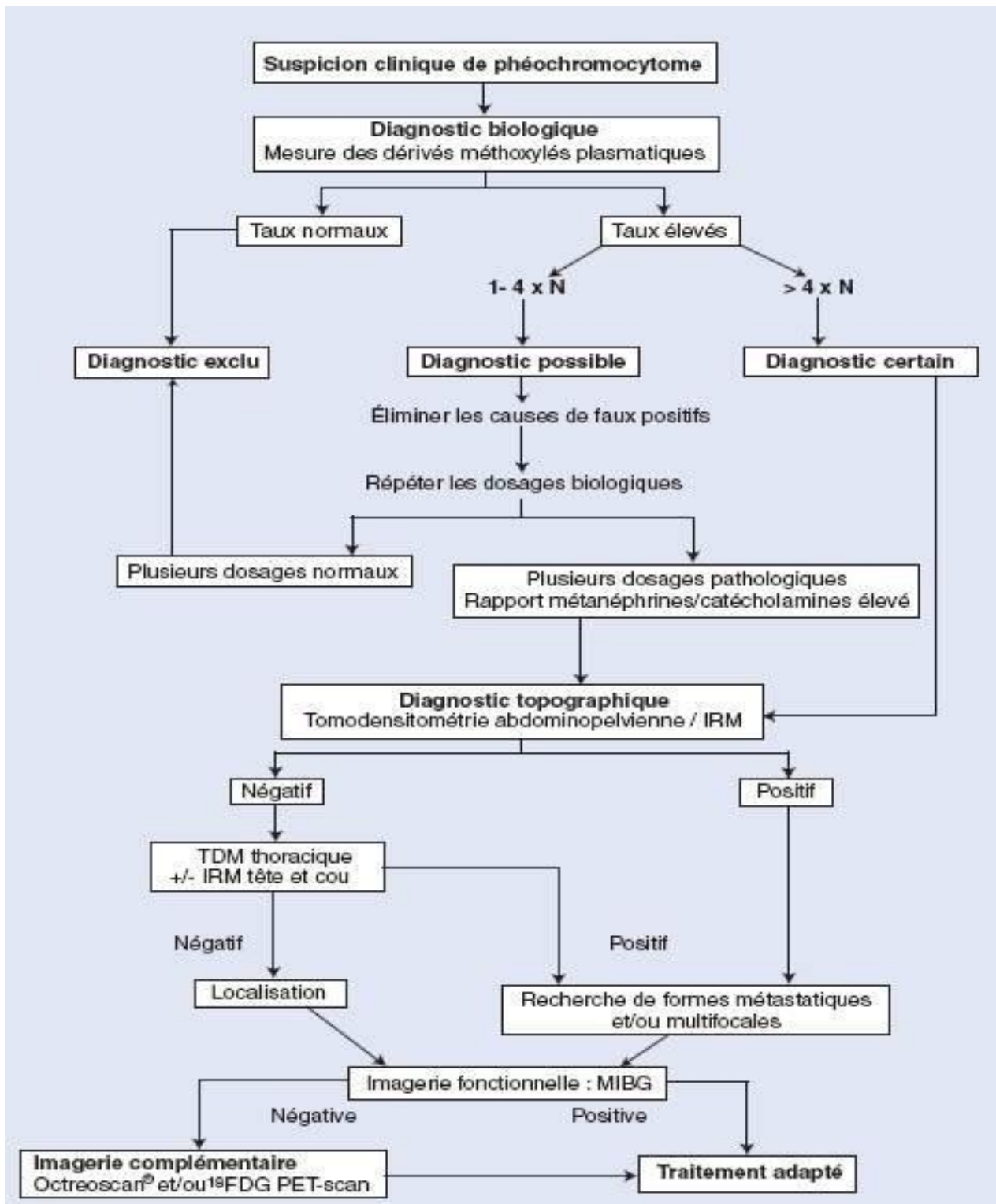


Figure 67 : Arbre décisionnel. Diagnostic biologique et topographique des phéochromocytomes. IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodynamométrie ; MIBG : scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine, ^{18}F FDG : déoxyglucose marqué au fluor 18

3.1.7. Traitement :

Le traitement est chirurgical. Plus que les difficultés liées à l'acte chirurgical, ce traitement est délicat du fait des précautions pré et peropératoires. Il nécessite une préparation médicale afin de juguler les effets des catécholamines, responsables d'une HTA dans un contexte d'hypovolémie avec risque non négligeable de troubles du rythme (114).

a. Préparation à l'intervention :

Cette préparation médicale a pour but :

⇒ **Lutter contre l'HTA (114)**

On utilise habituellement des agents α -bloquants soit à libération prolongée (phénoxybenzamine, prazosine), soit d'action rapide et brève (phentalamine, en préopératoire immédiat) qui diminuent l'incidence et la sévérité de l'HTA, réduisent la fréquence des paroxysmes et font disparaître la symptomatologie fonctionnelle.

Les α -bloquants ont profondément modifiés le pronostic opératoire du phéochromocytome. Avant leur utilisation, la mortalité était de 25% lorsque le diagnostic du phéochromocytome était connu et de 50% lorsqu'il n'était pas connu. Actuellement, la mortalité opératoire est nulle, la préparation à l'intervention est donc importante.

Il faut savoir que l'usage d' α -bloquants démasque en général une tachycardie par stimulation des récepteurs β , ce qui justifie la prescription secondaire de β -bloquants.

⇒ **Lutter contre les troubles du rythme (113)**

Pour lutter contre la tachycardie et/ou les tachyrythmies, on a recours aux β -bloquants ; mais ceux-ci ne doivent pas être utilisés seuls, car ils risquent de majorer l'HTA, en inhibant la vasodilatation liée aux récepteurs β , alors que la vasoconstriction

liée aux récepteurs α persiste.

Le labétolol, alpha mais surtout bêta bloquant, peut être utilisé. Mais ce sont les inhibiteurs calciques (Nifedipine, nicardipine) qui ont actuellement la préférence, car ils s'avèrent efficaces pour bloquer les réponses cardio-vasculaires aux catécholamines.

Lutter contre l'hypokaliémie reste un point important dans la prévention des troubles du rythme. En effet, le phéochromocytome entraîne un hyperaldostérionisme secondaire entraînant une fuite urinaire du potassium, en partie supprimée par les β -bloquants et/ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (122).

⇒ **La restauration de la volémie**(115)

Elle reposait sur le concept de diminution du volume intravasculaire due à la vasoconstriction chronique. Mais l'hypovolémie est beaucoup moins importante qu'on ne l'a jadis affirmé, et on ne pratique plus actuellement le remplissage préopératoire de façon systématique.

A noter que l'importance de cette préparation reste discutée car elle ne semble pas modifier le cours des réactions vasomotrices liées à la manipulation tumorale. On peut donc considérer qu'en dehors des cas extrêmes, elle ne doit pas retarder l'exérèse tumorale qui est le seul traitement radical du phéochromocytome.

En revanche, une HTA maligne ou un retentissement viscéral important d'une HTA sévère, constituent des indications prioritaires à une préparation longue. Le plus souvent, un traitement hypotenseur per os est instauré pendant quelques jours et relayé 48 heures avant l'intervention par un traitement en perfusion par voie intraveineuse.

b. L'anesthésie :

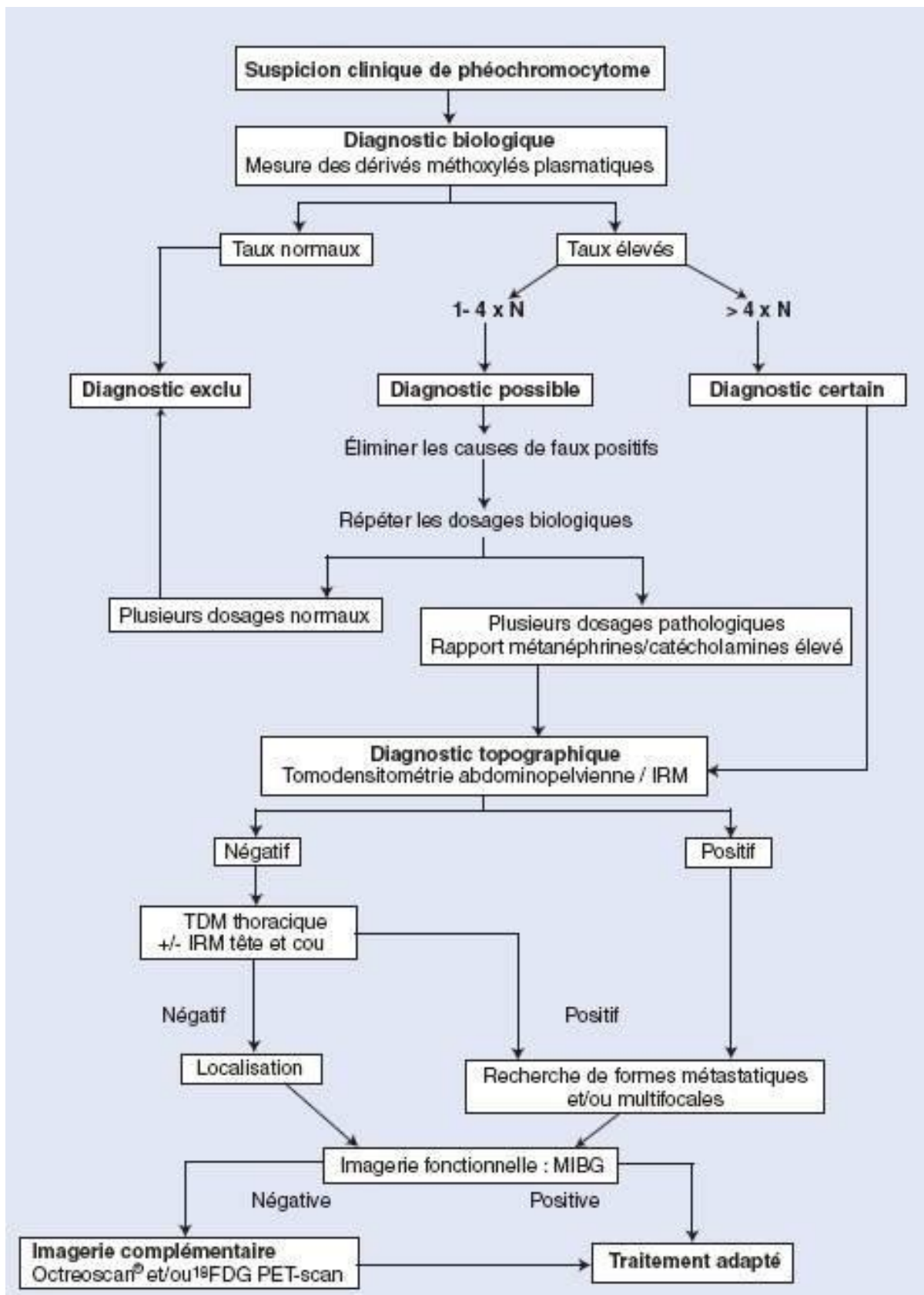
Le monitoring doit être complet, avec notamment la mesure de la pression artérielle par voie sanglante en raison de ses variations très rapides, mesure de la pression veineuse centrale et parfois cathétérisme droit (sonde de Swan-Ganz) quand il existe une cardiomyopathie.

c. Chirurgie du phéochromocytome (122),(123)

L'exérèse doit être confiée à un chirurgien expérimenté : en cas de tumeur volumineuse, supérieure à 6 cm, une voie d'abord large est préférable, pour isoler et contrôler le réseau de drainage veineux du phéochromocytome, réduire la manipulation de la tumeur et explorer les sites métastatiques éventuels (en particulier, pour les phéochromocytomes abdominaux, l'ensemble du rétropéritoine et le foie).

Pour les tumeurs plus petites présumées bénignes, les équipes spécialisées optent pour un traitement par chirurgie coelioscopique, associée à une morbidité et à une durée d'hospitalisation réduites.

Dans les formes familiales, une tumorectomie sélective a été recommandée pour les tumeurs de petite taille, afin d'éviter l'insuffisance surrénale définitive qui survient si une surrénalectomie bilatérale est nécessaire.

Conduite à tenir devant un phéochromocytome**Figure 68 : conduite à tenir devant un phéochromocytome**

These Pheochromocytome à propos de 3 cas UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT– 2010

3.2. Neuroblastome : (124 ,125 ,126)

Le neuroblastome est la tumeur solide la plus fréquente de l'enfant, elle survient dans 95 % des cas avant 5 ans et est métastatique dans plus de la moitié des cas.

Les signes cliniques sont soit en rapport avec la tumeur primitive située au niveau des chaînes ganglionnaires sympathiques ou des surrénales, soit en rapport avec les métastases qui sont le plus souvent ostéomédullaires chez l'enfant de plus de 1 an et hépatiques chez le nourrisson. Elle est responsable le plus souvent d'une HTA soit par compression du pédicule vasculaire rénal soit ce sont les cellules tumorales qui secrètent des catécholamines plus ou moins anormales

Le bilan de la maladie recherche une ascension du taux des catécholamines urinaires, il comporte une imagerie de la tumeur primitive. L'existence de métastases est évaluée par un bilan médullaire et une scintigraphie à la méta-iodo-benzylguanine (MIBG) et, en cas d'absence de fixation du traceur au niveau de la tumeur primitive, par une scintigraphie osseuse au technétium. La biopsie de la tumeur affirme le diagnostic, permet la classification histologique et la recherche d'une amplification de l'oncogène *MYCN*, facteur biologique pronostique majeur. Les éléments intervenant dans la prise en charge sont le stade, l'âge de l'enfant et l'existence d'une amplification de l'oncogène *MYCN*. Sont considérés comme des patients à haut risque, quel que soit leur âge, ceux porteurs d'une tumeur amplifiant *MYCN* et les enfants de plus de 1 an porteurs d'une maladie métastatique. Le traitement des formes localisées repose sur la chirurgie, qui sera faite après réduction du volume tumoral par chimiothérapie conventionnelle en cas de facteurs de risques opératoires. Leur pronostic, comme celui des formes métastatiques du nourrisson, est

excellent, avec des taux de guérison de 90 %. En revanche, malgré un traitement comportant une chimiothérapie conventionnelle, une chirurgie, une chimiothérapie à hautes doses et traitement d'entretien, le pronostic des formes à haut risque est sombre avec 30 à 40 % de guérison seulement

B. L'HYPERTHYROÏDIE :

Rappel de l'action des hormones thyroïdiennes sur l'appareil cardiovasculaire

La T3 (tri-iodothyronine) est l'hormone active sur les tissus cibles. Elle est sécrétée en faible quantité par la thyroïde et provient essentiellement de la conversion périphérique de la T4 (thyroxine) par la monodéiodase de type 1 synthétisée essentiellement par le foie.

La T3 augmente le débit cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection

- en diminuant les résistances vasculaires systémiques par augmentation de la thermogénèse et action directe sur la relaxation des fibres musculaires lisses. La diminution des résistances entraîne une diminution du volume artériel efficace, d'où une stimulation du système rénine-angiotensine et une augmentation du volume sanguin.
- en agissant directement sur le muscle cardiaque. A l'échelon cellulaire et moléculaire, la liaison de la T3 à son récepteur nucléaire spécifique dimérisé (essentiellement TRa1 au niveau du coeur) entraîne sa liaison à l'élément de réponse thyroïdien (TRE: Thyroid Responsive Element) de l'ADN de nombreux gènes et active leur transcription. Sont ainsi concernés:
- La chaîne lourde a de l'ATPase de la myosine (alors que la chaîne b est normalement dominante chez l'homme): la chaîne a possède une activité ATPasique supérieure à celle de la chaîne b d'où une augmentation de la

contractilité.

- Les protéines du réticulum endoplasmique (ATPase activée par le calcium et phospholamban dont le rôle est crucial pour le transport actif du calcium et la contractilité)
- Le récepteur b adrénergique en modulant sa réponse aux catécholamines
- De nombreux transporteurs membranaires d'ions, à la fois par action génomique et non génomique.

La maladie de basedow est une affection rare chez l'enfant, elle touche l'enfant dans 1 à 5% (127). La prédominance de l'atteinte féminine est de 5 à 7 filles pour 1 garçon (127).

C'est une cause classique mais exceptionnelle d'HTA. Cette HTA est en règle modérée et secondaire à l'augmentation du débit cardiaque (128). De même, il existe des données pour et contre le rôle des hypo et hyperthyroïdie dans la régulation de la pression artérielle. Récemment, des études ont montré que l'hypothyroïdie peut augmenter la pression artérielle par l'expansion du volume avec un faible niveau de rénine plasmatique (129,130, 131).

C. SYNDROME DE TURNER :

Est dû à une anomalie des chromosomes sexuels, sa fréquence est d'environ 1 / 25000 parmi les nouveaux nés vivants.

Une HTA est fréquemment observée dans moins de 20 % des cas, elle s'explique du fait de l'existence d'une coarctation de l'aorte. Dans les autres cas son mécanisme est mal connu, et elle est souvent classée parmi les HTA essentielles (132) .

Le risque d'hypertension artérielle a été décrit dans une étude qui a documenté que 30% des filles ou les jeunes femmes atteintes d'un syndrome de Turner étaient légèrement hypertendues, et 50% avaient une tension artérielle anormale pendant la

surveillance ambulatoire de la PA (133). Les patientes atteintes d'un TS devraient avoir leur tension artérielle contrôlée et suivie de près. L'hypertension chez ces patientes est agressive et doit être convenablement traitée pour minimiser les risques de dissection aortique (134).

D. L'HYPERCALCÉMIE :

Une HTA est possible, et elle est secondaire aux dépôts vasculaires et à la néphropathie parenchymateuse mais l'hypercalcémie pourrait avoir un effet direct vasoconstricteur sur les vaisseaux (135) .

E. ACROMEGALY (136)

La prévalence de l'HTA y avoisine 35 %. La maladie est caractérisée par une hypertrophie progressive des extrémités liée à la sécrétion excessive de l'hormone de croissance (GH , growth hormone) par l'antéhypophyse . Celle ci stimule la production hépatique de somatomédine C (ou insuline like growth factor IGF 1) qui est responsable des effets de la GH sur la croissance cellulaire.

La fréquence des complications cardiovasculaires au cours de l'acromégalie est tout à fait considérable et l'HTA y contribue largement. Une insuffisance cardiaque réfractaire au traitement symptomatique constitue parfois le symptôme majeur.

Les mécanismes de l'HTA sont incertains puisque certaines anomalies (augmentation du capital sodé et es volumes hydriques, hypertrophie myocardique et vasculaire) sont constatées chez les acromégales hypertendus et chez ceux qui sont normotendus.

Les maux de tête dans l'acromégalie sont liés à l'hypertension artérielle ou à l'excès de l 'hormone de croissance seule. Il faut se rappeler que la mortalité en cas d'acromégalie (et les niveaux de GH > 2,5 ng) a été montrée et qu'elle pourrait être liée à des questions cardiovasculaires, y compris, entre autres, l'hypertension artérielle, la

cardiomyopathie, et les arythmies.

Bien que les données sur la relation entre un déficit en hormone de croissance et l'hypertension artérielle font leur apparition, le lien entre l'excès d'hormone de croissance et de l'HTA est très fort, avec de bonnes preuves montrant une amélioration ou la résolution de celle ci après un traitement réussi des patients atteints d'acromégalie (137,138).

Conditions d'hormones non traditionnelles liées à l'hypertension.

L'association de l'HTA et l'obésité est très complexe car il existe différentes formes de l'obésité, certaines sont sans résistance à l'insuline ou sans état inflammatoire.

Les affections inflammatoires, y compris certaines formes d'obésité et de diabète de type 2 peuvent réduire la testostérone et l'hormone de croissance, conduisant ainsi à une baisse de la masse maigre du corps, et une nouvelle augmentation de la masse de graisse corporelle, ce qui contribue à plus de stress et l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique ; tachycardie, résistance à l'insuline et une hypertension artérielle (137).

Le stress chronique peut également réduire les niveaux d'hormones de croissance, avec une perte subséquente de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse, avec plus de prédisposition à la résistance à l'insuline et le développement du syndrome métabolique et l'hypertension artérielle.

IV. CONDUITE À TENIR DEVANT UNE HTA ENDOCRINE DE L'ENFANT :

1. Quand suspecter une HTA endocrine

Les hypertensions d'origine endocrine proviennent le plus souvent de pathologies surrénales. Le diagnostic en est difficile du fait de l'absence de spécificité clinique et des difficultés d'interprétation des dosages hormonaux. Il n'est pas exceptionnel que l'HTA soit l'unique manifestation d'une maladie surrénale. Ces pathologies nécessitent une prise en charge spécialisée et le plus souvent multidisciplinaire. Cependant, il existe une possibilité fréquente de guérison, à l'inverse de l'HTA essentielle. Il est donc très important de suivre les recommandations et de rechercher une hypertension endocrine devant toute HTA sévère, résistante au traitement, ou en présence de signes cliniques, biologiques ou radiologiques évocateurs (157).

Dépistage d'une hypertension artérielle d'origine endocrinienne**Arguments cliniques suggestifs**

HTA sévère ou résistante à une trithérapie

Antécédent personnel ou familial :

- ✓ Phéochromocytome ; tumeur de la surrénale

Symptômes ou signes associés :

Triade (céphalées ; sueurs ; palpitations)

Diabète et amaigrissement récents

Virilisation ; pseudo puberté précoce

Dysmorphie des extrémités (acromégalie)

Vergetures pourpres(cushing)

Tableau 20 : Dépistage d'une HTA endocrine

2012 Elsevier Masson SAS) (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prises-en charge des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle
2012 www.anaes.fr tableau

2. Démarche diagnostic

Trois principes essentiels :

- La démarche diagnostique repose sur :
 - L'examen clinique et l'interrogatoire du patient
 - Les dosages biologiques simples
- Les tests hormonaux nécessaires au diagnostic sont coûteux. Ils ne doivent pas être demandés à titre systématique mais selon l'orientation clinique et/ou biologique

- Il ne faut jamais demander un examen d'imagerie sans avoir obtenu la preuve diagnostique par les examens hormonaux.

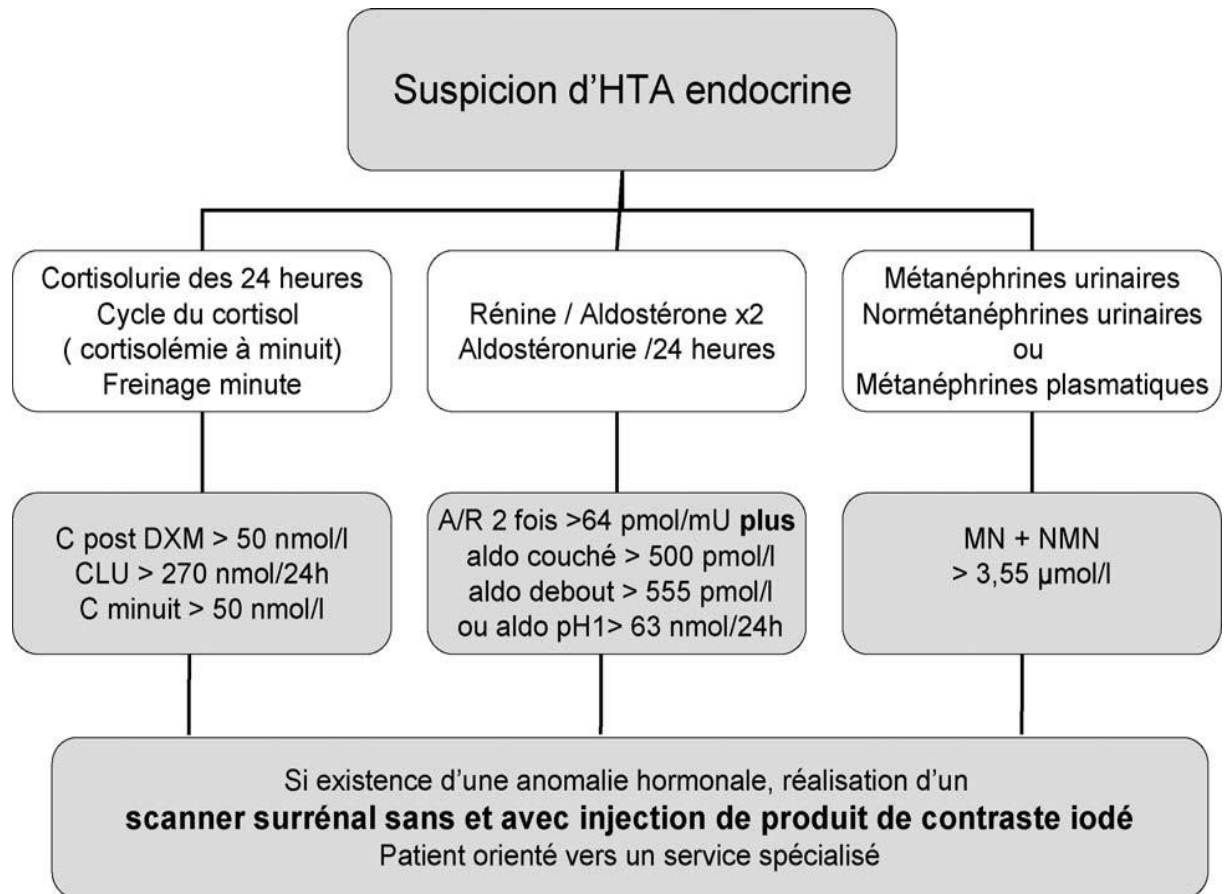


Fig. 69. Algorithme décisionnel devant des signes évocateurs d'hypertension endocrine. A : aldostérone ; R : rénine ; MN : métanéphrines ; NMN : normétanéphrines ; C : cortisol ; CLU : cortisolurie des 24 heures ; DXM : dexaméthasone. Emc 2010

Pas de particularité clinique mais kaliémie < 4 mmol/L

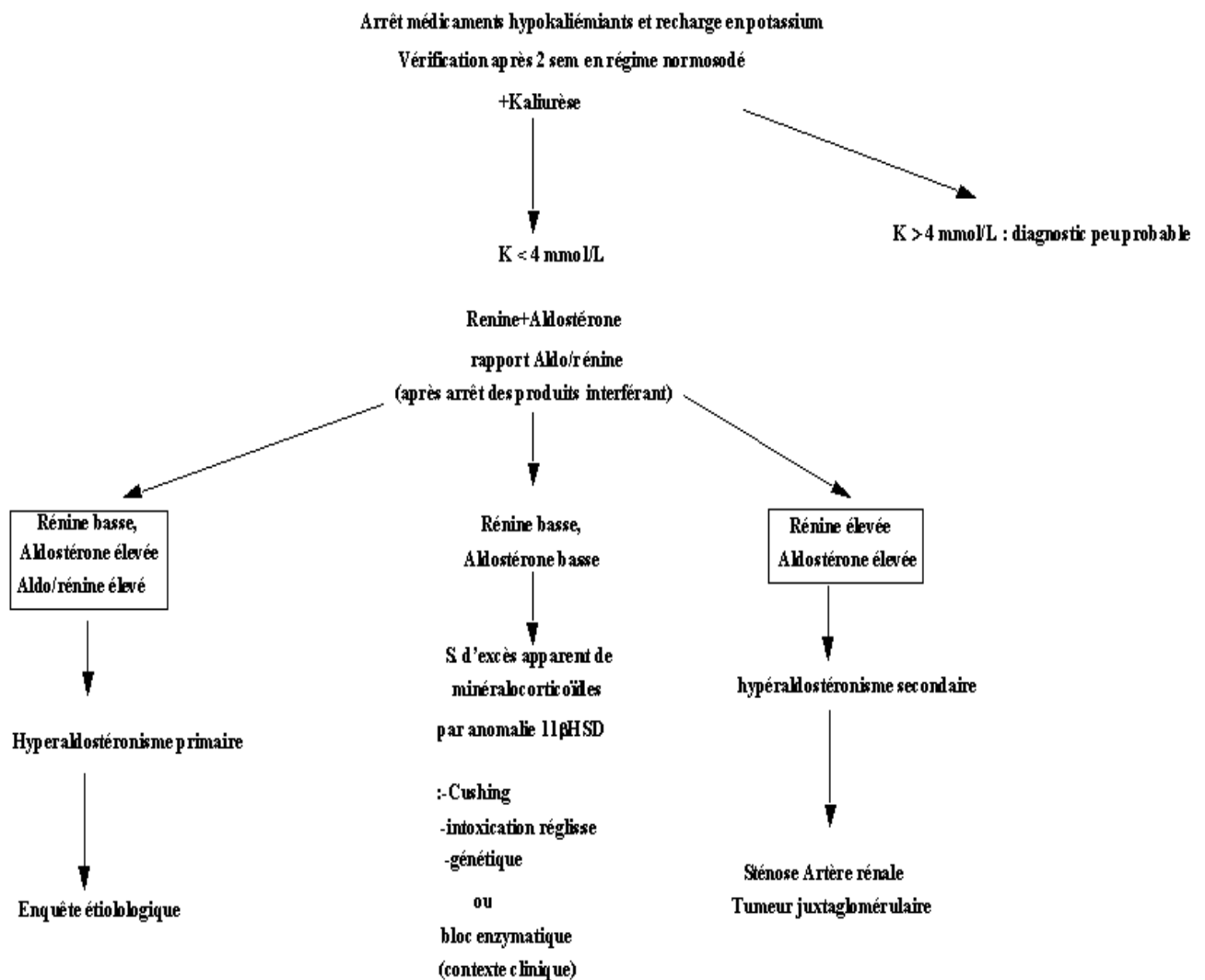


Figure 70 : Conduite à tenir devant une suspicion d'HTA endocrine

Certaines HTA ont une origine surrénalienne dont le traitement chirurgical peut conduire à la guérison. À l'inverse, la découverte d'une masse surrénalienne dans le cadre du bilan d'une HTA ne doit pas conduire à un diagnostic étiologique par excès et à une surrénalectomie non justifiée. Devant un profil clinique et biologique atypique et une imagerie aspécifique, il est donc essentiel de poursuivre les investigations biologiques et morphologiques afin de ne pas opérer les patients qui n'en tireraient aucun bénéfice avec l'exérèse de lésions sans rapport avec l'HTA et ne risquant pas de

transformation maligne (certaines hyperplasies, lipome, angiomyolipome, kyste, hématome).

L'HTA est le plus souvent le signe révélateur de la tumeur surrénalienne, et non l'inverse. Le bilan biologique initial d'une HTA ne doit pas comprendre le dosage des hormones surrénaliennes.

Il se limite à des prélèvements simples : une créatininémie, une kaliémie, et une protéinurie.

En cas d'équilibration difficile de l'HTA ou de clinique évocatrice d'une étiologie surrénalienne, des dosages hormonaux doivent être effectués (dérivés méthoxylés urinaires, aldostéronémie, rénine, cortisol libre urinaire). Une imagerie surrénalienne complète le bilan (scanner hélicoïdal, éventuellement IRM).

Si une lésion surrénalienne est mise en évidence et s'accompagne d'anomalies du bilan hormonal, une surrénalectomie est proposée. En revanche, si la lésion surrénalienne est de petite taille (< 3 cm) ou d'aspect évocateur de tumeur bénigne avec un bilan hormonal normal, un contrôle par scanner peut être proposé six mois plus tard. En cas de lésion stable à six mois, la surveillance morphologique n'est plus utile et l'on peut considérer qu'il s'agit d'une coïncidence avec un « incidentalome » non sécrétant. Le traitement anti-HTA doit être adapté pour permettre le contrôle de la tension. Si la lésion a augmenté de taille ou si l'HTA est particulièrement bien contrôlée par un traitement spécifique de l'hyperaldostéronisme primaire (spironolactone), une surrénalectomie peut être proposée.

CONCLUSION

L'hypertension artérielle chez les enfants est définie comme une pression artérielle systématiquement supérieure au 95e percentile pour l'âge et la taille de l'enfant.

Les adolescents peuvent acquérir des HTA essentielles ou primaires, mais l'HTA chez les enfants plus jeunes est presque toujours secondaire, sauf preuve contraire.

Les causes rénales et vasculaires sont les causes les plus fréquentes de l'HTA chez les enfants.

Le dépistage de l'hta endocrine chez les enfants ne doit être fait qu'après avoir éliminé les maladies rénales et rénovasculaires.

L'HTA endocrinienne est souvent asymptomatique chez les enfants, mais des signes de maladies sous-jacentes peuvent être évidents, comme les symptômes du syndrome de Cushing, l'insuffisance de la croissance, les anomalies pubertaires, etc.

Les dosages hormonaux indispensables sont coûteux et ne peuvent être appliqués à l'ensemble des patients hypertendus : diagnostiquer une HTA d'origine endocrinienne n'est donc possible qu'au prix d'une démarche rigoureuse mais utile.

En effet la caractérisation d'une sécrétion hormonale excessive justifie un traitement spécifique, et laisse espérer la guérison de l'HTA après suppression chirurgicale de la glande ou blocage pharmacologique de l'excès d'hormone(s) circulante(s). La régression de l'HTA est toutefois d'autant plus fréquente que le traitement est précoce et le patient jeune.

Le fil directeur de l'exploration de ces patients est le suivant :

1. suspecter, au vu d'une caractéristique clinique ou biologique simple, la présence d'une endocrinopathie ;
2. confirmer le diagnostic par les dosages hormonaux adéquats ;

3. réserver les explorations d'imagerie, les épreuves hormonales dynamiques ou les examens génétiques au moment où, le diagnostic établi, les modalités du traitement sont discutées.

RESUMES

Résumé

Introduction :

L'hypertension artérielle d'origine endocrinienne, affection rare en pédiatrie, rapportée avec une fréquence de 1 à 8 %, est le plus souvent secondaire à un fonctionnement anormal et excessif d'une glande endocrine. L'HTA endocrine regroupe plusieurs pathologies distinctes, représentées par : le phéochromocytome, les hyperaldostéronismes primaires, les défauts enzymatiques de la stéroïdogénèse (déficit en 11 beta-hydroxylase, déficit en 17 alpha-hydroxylase....), les syndromes de Liddle et le syndrome de cushing. Ces pathologies posent de nombreuses difficultés diagnostiques et thérapeutiques, cependant l'intérêt d'identifier une HTA endocrine réside dans la possibilité de guérison, qui n'existe pas dans le domaine de l'HTA essentielle.

Objectif :

L'objectif de cette étude est de décrire les signes cliniques devant lesquels il faut suspecter l'hypertension artérielle d'origine endocrine chez l'enfant, et d'étudier l'aspect clinique, biologique et thérapeutique des affections en cause.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective de six patients des deux sexes suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CUH HASSAN II de FES, colligés sur une période de neuf ans (de 2006 à 2015).

Résultat :

L'âge des patients varie entre 2 ans et 13 ans, avec un âge moyen de 7 ans et 8 mois. L'HTA menaçante est objectivée chez cinq patients (83%), les symptômes sont liés aux conséquences de l'HTA ou à l'affection en cause, les signes neurosensoriels de l'HTA sont retrouvés chez quatre patients (67%), les signes d'hyperandrogénie sont

retrouvés chez quatre patients (67%), l'anomalie de différenciation sexuelle est retrouvée chez deux patients (33%), l'amaigrissement est retrouvé chez un seul patient, les signes d'hyperthyroïdie sont retrouvés chez un seul patient. Les étiologies sont dominées par les causes surrénaliennes : trois cas de déficit en 11 beta-hydroxylase, un cas de corticosurréalome, un cas de phéochromocytome, un seul cas d'hyperthyroïdie a été retrouvé.

Conclusion:

Les hypertensions d'origine endocrine proviennent le plus souvent de pathologies surrénaliennes. Le diagnostic en est difficile du fait de l'absence de spécificité clinique et des difficultés d'interprétation des dosages hormonaux. C'est une pathologie qui nécessite une prise en charge spécialisée et le plus souvent multidisciplinaire.

Abstract

Endocrine hypertension, is a rare condition in pediatrics, reported with a frequency of 1 to 8%, it is usually secondary to an abnormal and excessive functioning of an endocrine gland.

Endocrine hypertension comprises several distinct pathologies, represented by: pheochromocytoma, primary hyperaldosteronisms, enzymatic defects of steroidogenesis (beta-hydroxylase deficiency, 17 alpha-hydroxylase deficiency ...), Liddle syndromes and the syndrome Of cushing. These pathologies pose many diagnostic and therapeutic difficulties, but the interest in identifying endocrine hypertension is lies in the possibility of cure, which does not exist in the field of essential hypertension.

Goal :

The objective of this study is to describe the clinical signs of arterial hypertension of endocrine origin in children and to study the clinical, biological and therapeutic aspects of the disorders in question.

Material and methods :

It is a retrospective study of six patients of both sexes followed in consultation of pediatric endocrinology of the University Hospital Hassan II of FEZ collected over a period of nine years (from 2006 to 2016).

Results :

The age of patients varies between 2 and 13 years, with an average age of 7 years and 8 months. Threatened hypertension was observed in five patients (83%), the symptoms were related to the consequences of hypertension or to the condition in question, the neurosensory signs of hypertension were found in four patients (67%), Signs of hyperandrogenism are found in four patients (67%), the sexe differentiation

anomaly is found in two patients (33%), weight loss is found in only one patient, signs of hyperthyroidism are found in only one patient. The etiologies are dominated by adrenal causes : three cases of beta-hydroxylase deficiency, one case of corticosurrenaloma, one case of pheochromocytoma, one case of hyperthyroidism has been found.

Conclusion :

The hypertensions of endocrine origin mostly come from adrenal pathologies. The diagnosis is difficult because of the lack of clinical specificity and difficulties in interpreting hormonal assays. It is a pathology that requires specialist and usually multidisciplinary care .

ملخص

ارتفاع ضغط الدم من أصل الغدد الصماء هو حالة نادرة في طب الأطفال وذكر على تردد 8% - 1 هو ناتج عن عملية غير طبيعية ومفرطة من الغدد الصماء وتشمل ارتفاع ضغط الدم والغدد الصماء عدة أمراض مختلفة ويمثلها: ورم القوائم، نقص في 11 بيتا هيدروكسليز ونقص في 17 ألفا هيدروكسليز متلازمة لايدل ومتلازمة كوشينغ. هذه الأمراض تثير العديد من الصعوبات التشخيصية والعلاجية ولكن الفائدة لتحديد ارتفاع ضغط الدم والغددي تكمن في إمكانية الشفاء الذي لا وجود له في مجال ارتفاع ضغط الدم الأساسي. الهدف من هذه الدراسة هو تعريف الأعراض التي ينبغي أن يشتبه فيها ارتفاع ضغط الدم الغددي وكذلك وصف الأمراض المسببة له وعواقبها.

المنهجية:

هذه دراسة استعدادية لـ 6 مرضى من كلا الجنسين في مصلحة طب الأطفال المتخصصة في أمراض الغدد بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، التي تم جمعها في تسع سنوات ما بين سنة 2006 و 2015.

النتائج:

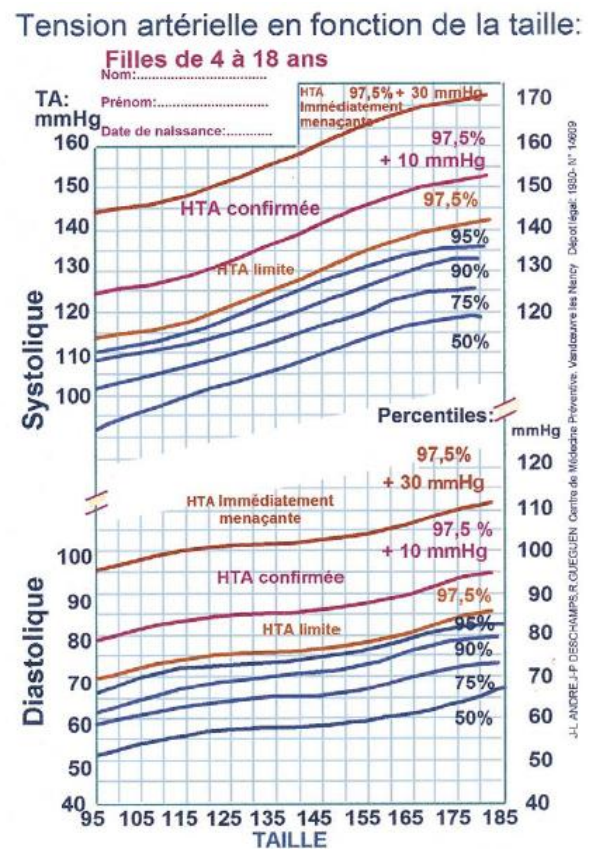
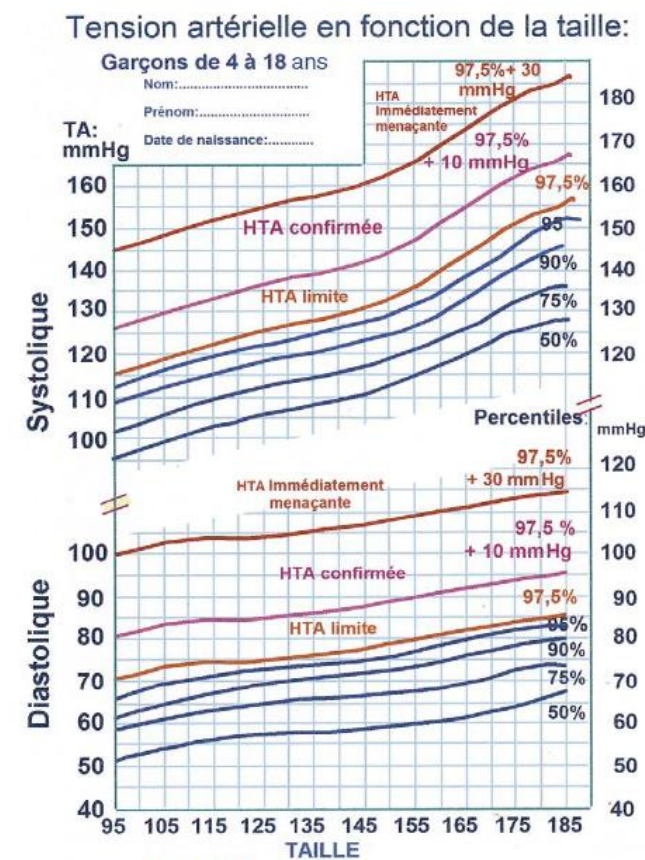
عمر المرضى يتراوح ما بين 2 و 13 عام بمتوسط عمر 7 سنوات و 8 أشهر وجدنا ارتفاع ضغط الدم الغددي بنسبة 83% الأعراض المترتبة عن ارتفاع ضغط الدم موجودة عند أربعة مرضى بنسبة 67% وكذلك علامات فرض الأندروجينية عند أربعة مرضى. تم العثور على خلل في التمايز الجنسي عند مرضيان بنسبة 33% أما حالات نقص 11 بيتا هيدروكسليز وجدت عند ثلاث حالات، سجلنا حالة واحدة من سرطان قشرة الكظر ورم القوائم عند مريض واحد، وأخيرا حالة واحدة من فرط نشاط الغدة الدرقية.

خاتمة

ارتفاع ضغط الدم الغددي ناتج عن خلل في الغدة الكظرية في أغلب الأحيان. يعد تشخيصه صعب بسبب عدم وجود خصوصية سريرية وصعوبة في تفسير الفحوصات الهرمونية هذا المرض يتطلب رعاية متعددة الاختصاصات.

Annexe I

Abaques français



J.L. ANDRÉ, J.F. DESCHAMPS, R. GUEGUEN, Centre de Médecine Préventive, Vandœuvre les Nancy, Dépot légal: 1993, N° 14089

Pression artérielle des garçons et des filles de 4 à 18 ans en fonction de la taille. Étude de Nancy et seuils de l'hypertension artérielle (HTA) (Société de néphrologie pédiatrique).

Annexe 2**Abaques américains**90th and 95th percentile blood pressures for boys aged 1-17 years by height percentile^a

Age	BP Height ^b	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90th	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55
	95th	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59
2	90th	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
3	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67
4	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66
	95th	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	68	69	70	71
5	90th	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74
6	90th	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	90th	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74
	95th	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	90th	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80
9	90th	109	110	112	113	115	117	117	72	73	73	74	75	76	77
	95th	113	114	116	117	119	121	121	76	77	78	79	80	80	81
10	90th	110	112	113	115	117	118	119	73	74	74	75	76	77	78
	95th	114	115	117	119	121	122	123	77	78	79	80	80	81	82
11	90th	112	113	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	116	117	119	121	123	124	125	78	79	79	80	81	82	83
12	90th	115	116	117	119	121	123	123	75	75	76	77	78	78	79
	95th	119	120	121	123	125	126	127	79	79	80	81	82	83	83
13	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	76	76	77	78	79	80
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	80	81	82	83	83	84
14	90th	120	121	123	125	126	128	128	76	76	77	78	79	80	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	81	81	82	83	84	85
15	90th	123	124	125	127	129	131	131	77	77	78	79	80	81	81
	95th	127	128	129	131	133	134	135	81	82	83	83	84	85	86
16	90th	125	126	128	130	132	133	134	79	79	80	81	82	82	83
	95th	129	130	132	134	136	137	138	83	83	84	85	86	87	87
17	90th	128	129	131	133	134	136	136	81	81	82	83	84	85	85
	95th	132	133	135	136	138	140	140	85	85	86	87	88	89	89

^aReproduced by permission of Pediatrics [2].^bHeight percentile as determined by standard growth curves.

90th and 95th percentile blood pressures for girls aged 1–17 years by height percentile^a

Age	BP Height ^b	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90th	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56
	95th	101	102	103	104	105	107	107	57	57	57	58	59	60	60
2	90th	99	99	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	62	62	63	64	65
3	90th	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	63	63	64
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	67	67	68
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67
	95th	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
5	90th	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69
	95th	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
6	90th	104	105	106	107	109	110	111	67	67	68	69	69	70	71
	95th	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75
7	90th	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72
	95th	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76
8	90th	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74
	95th	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78
9	90th	110	110	112	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79
10	90th	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90th	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95th	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90th	118	118	119	121	122	123	124	76	76	77	78	78	79	80
	95th	121	122	123	125	126	127	128	80	80	81	82	82	83	84
14	90th	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95th	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90th	121	121	122	124	125	126	127	78	78	79	79	80	81	82
	95th	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90th	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90th	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95th	126	126	127	129	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86

^aReproduced by permission of Pediatrics [2].^bHeight percentile as determined by standard growth curves

Annexe 3

Choix du brassard en fonction de l'âge.

Age	Brassard
0-1 an	Longueur 10cm×Largeur 2,5cm
1-4ans	Longueur 10cm×Largeur 5cm
5-9ans	Longueur 15cm×Largeur 7,5cm
10-14ans	Longueur 25cm×Largeur 12,5cm
Enfant obèse	Longueur 40cm×Largeur 14cm

Annexe 4

Étiologies de l'HTA en fonction de l'âge

Age (ans)	Etiologies de l'HTA par ordre de fréquence
De 1 ans à 6 ans	Causes rénales parenchymateuses HTA réno-vasculaire Coarctation de l'Aorte HTA essentielle Causes endocriniennes
De 6 ans à 12 ans	Causes rénales parenchymateuses HTA réno-vasculaire HTA essentielle Coarctation de l'Aorte Causes endocriniennes Causes iatrogènes
De 12 ans à 18 ans	HTA essentielle Causes iatrogènes Causes rénales parenchymateuses HTA réno-vasculaire Causes endocriniennes

D'après C. M. Salgado, « *Arteriel hypertension in childhood* »

Annexe 5

Classification étiologique de l'HTA secondaire

D'après J.-L. André « Hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent »

Causes rénales (67% à 80% des cas) :

- Atteintes parenchymateuses :
 - Glomérulonéphrites aiguës et chroniques : 30 à 40% des cas.
 - Néphropathies à Ig A.
 - Lupus érythémateux disséminé.
 - Vascularite.
 - Glomérulopathies membrano-prolifératives.
- Reins cicatriciels (15 à 30% des cas) sur séquelles de pyélonéphrites.
- Séquelles de syndrome hémolytique et urémique (6 à 14% des cas) ;
- Polykystoses rénales ou autres atteintes parenchymateuses malformatives (5 à 10% des cas). Elles sont le plus souvent transmises sur un mode autosomique récessif.
 - Transplantation rénale et insuffisance rénale chronique, faciles à diagnostiquer de par leur contexte.
 - Tumeurs (néphroblastomes).
 - Atteintes réno-vasculaires :
 - Sténose de l'artère rénale :
 - Dysplasie fibro-musculaire.
 - Syndrome de William Beuren.
 - Maladie de Takayashu.
 - Lésions vasculaire multiples :
 - Elastopathie calcifiante diffuse.

- Neurofibromatose.
- Panartérite.

Causes endocriniennes (1 à 8%) :

- Phéochromocytome, le plus fréquent.
- Autres causes rares :
 - Hyperaldostéronisme primaire.
 - Hyperplasie surrénalienne par déficit enzymatique.
 - Syndrome de Cushing.

Causes vasculaires :

- Coarctation de l'aorte.
- Angiodysplasie.

Causes neurologiques :

- Encéphalite.
- Hypertension intracrânienne.
- Dysautonomie familiale.

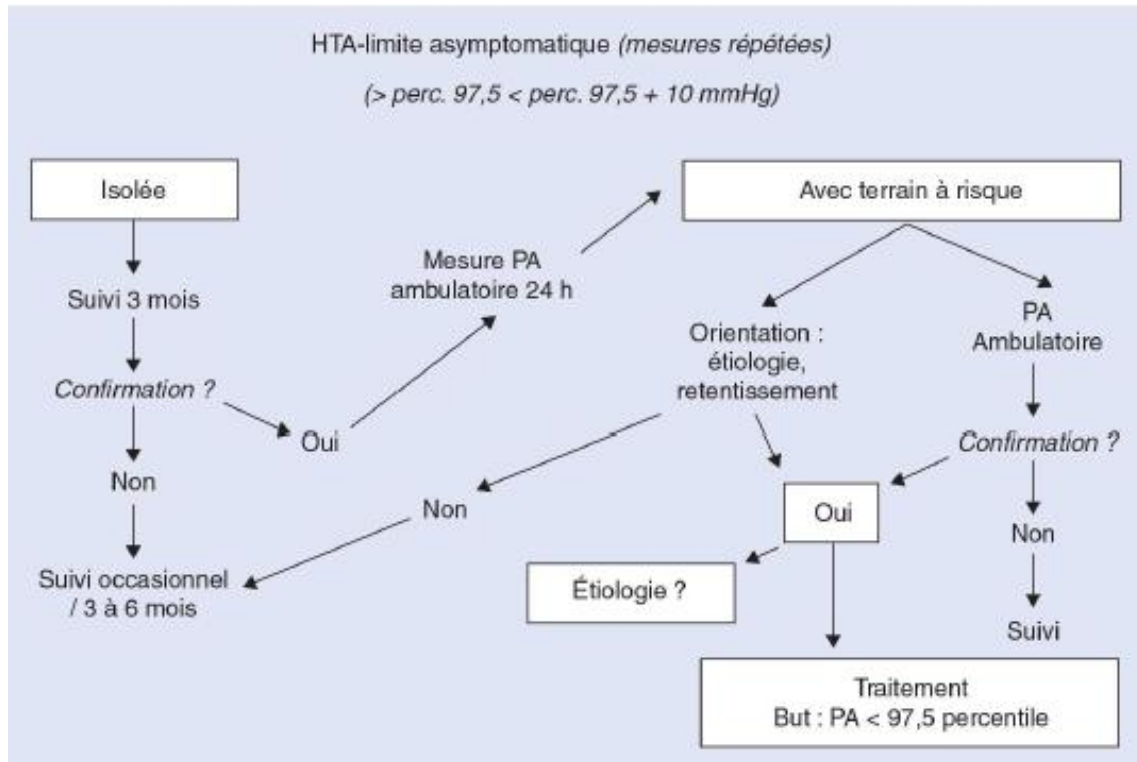
Causes métaboliques :

- Hypercalcémie.
- Porphyrurie.

Causes médicamenteuses et exogène.

Annexe 6

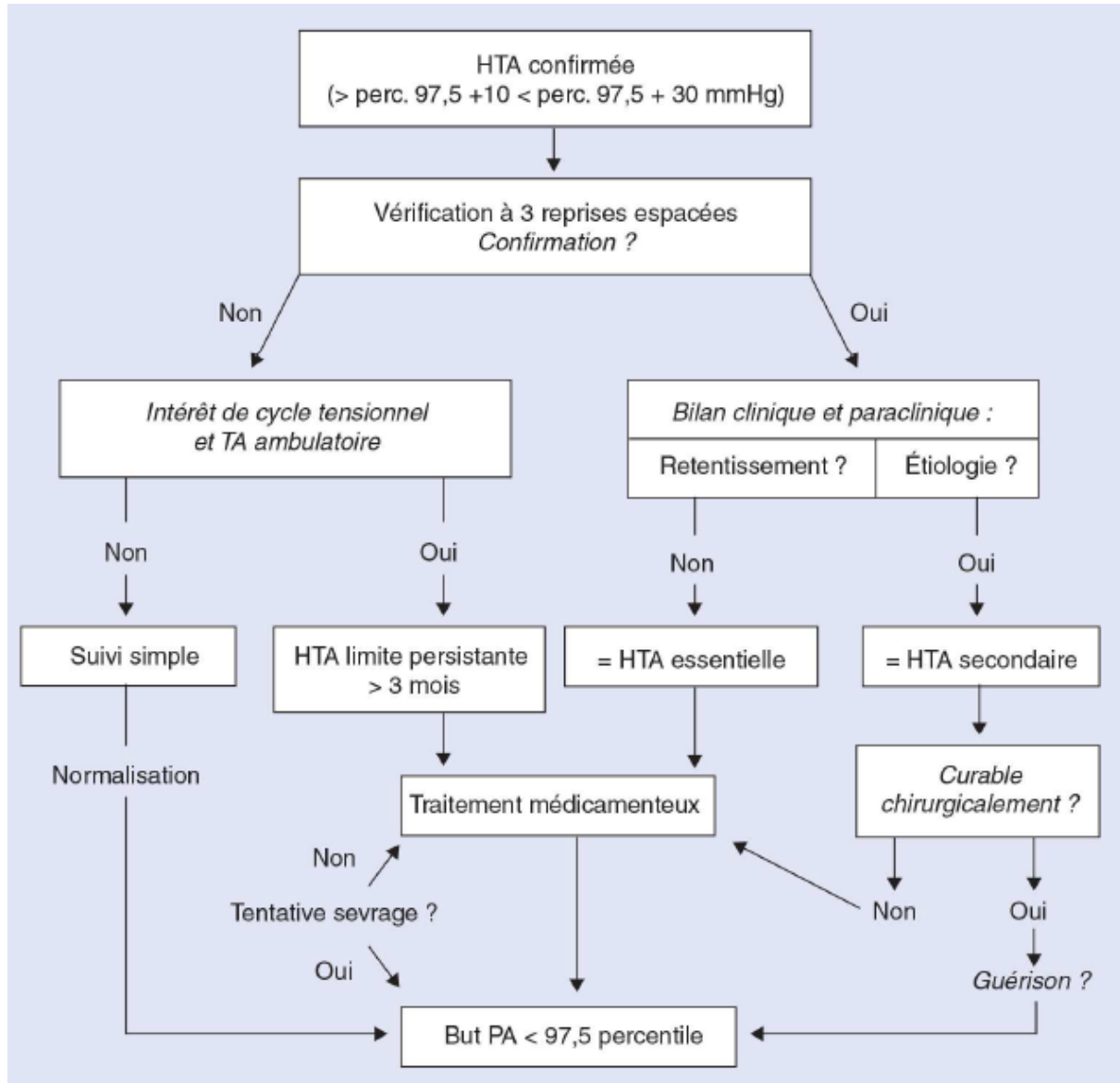
Conduite à tenir en cas d'HTA limite



D'après J.-L. André « Hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent »

Annexe 7

Conduite à tenir en cas d'HTA confirmée



Annexe 8

Valeurs des principaux stéroïdes corticorrénaux et de stimulines, de la naissance à l'âge adulte.

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

Liste des figures :

Figure 1 : Courbe de croissance d'AMINA

Figure 2 : Courbe de TA d'AMINA

Image 3: Aspect d 'un faciés cushingoïde.

Image 4: Hypertrichose au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

Figure 5 : Scanner de AMINA en coupe transversale montrant une masse surrénalienne gauche (service de radiologie CHU HASSAN II).

A : scanner non injecté.

B : scanner injecté.

Figure 6 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux retardé par rapport à l'âge chronologique, AO=2 ans et demi, AC=5 ans (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 7 : Holter tensionnel d'Amina montrant des pics hypertensifs à 200 mmHg .

Figure 8 : Radiographie thoracique de face de AMINA (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 9 : TDM de AMINA en coupe transversale montrant une récurrence tumorale (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 10 : Courbe de croissance de Mohamed

Image 11 : Hyperpigmentation mamelonnaire.

Image 12 : une verge hyper développée et hyperpigmentée.

Figure 13 : Holter tensionnel de Mohamed montrant des pics de la PAS à 170 mmHg .

Figure 14 : Courbe de tension artérielle de Fatima Zahrae

Figure 15 : Courbe de Croissance de Fatima zahrae

Figure 16 : ECG montrant une hypertrophie ventriculaire gauche.

Figure 17 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique, AO=12 ans, AC=9 ans (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 18 : TDM de FATIMA ZAHRAE en coupe transversale montrant une augmentation du volume des surrénales (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 19 : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 20 : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 21 : courbe de tension artérielle de Meryem

Figure 22: Courbe de croissance de Meryem

Image 23: Hyperpigmentation mamellaire.

Image 24 : Hirsutisme de la face.

Image 25 : signes de virilisation

Figure 26 : radiographie de la main gauche qui montre un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique, AO=15 ans, AC=13 ans (service de radiologie CHU HASSAN II).

Figure 27 : échographie pelvienne de MERYEM centrée sur l'utérus.

Figure 28 : Echographie abdominale de MERYEM centrée sur la surrénale droite.

Figure 29 : Holter tensionnel de Meryem objectivant une HTA mal contrôlée

Image 30 : Avant et après chirurgie

Image 31 : Absence de développement mammaire chez Meryem

Figure 32 : Courbe de croissance de Soukaina

Figure 33 : Courbe de tension artérielle de Soukaina

Figure 34 : TDM cérébrale de SOUKAINA en coupe transversale objectivant un AVC ischémique systématisé du territoire de l'artère sylvienne superficielle gauche (service de radiologie CHU HASSAN II).

A : Sans injection de produit de contraste

B : Après injection du produit de contraste

Figure 35 : Images écho cardiographiques

A : Hypertrophie sévère globale du ventricule gauche

B : Coronaires droite et gauche dilatées avec hyper refringence des parois et aspect en fuseau par endroit (Iconographie du service de pédiatrie, CHU Hassan II Fès)

Figure 36 : TDM abdominale de SOUKAINA en coupe transversale objectivant une masse surrénalienne droite faisant 32/24mm, et gauche faisant 20mm

(Iconographie du service de pédiatrie, CHU Hassan II Fès)

Figure 37 : aspects macroscopique et microscopique des pièces opératoires :

A : Les 2 pièces sont homogènes, bien limitées. A droite, pièce faisant 5cm de grand axe, à gauche, pièce faisant 2cm de grand axe.

B : grossissement x200: Prolifération tumorale en cordons faite de cellules monomorphes avec un stroma vasculaire.

C : grossissement x400: Cellules tumorales dotées de noyaux hyperchromatiques et aux cytoplasmes granuleux éosinophiles.

(Iconographie du service d'anatomopathologie, CHU Hassan II Fès)

Figure 38: Courbe de croissance d'AYA

Figure 39: Courbe de tension artérielle d'AYA

Figure 40 : TDM abdominale de Mohamed non injectée

Figure 41 : TDM abdominale injectée de Mohamed

Figure 42 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 43 : Répartition des patients selon l'âge.

Figure 44 : Répartition des patients selon la consanguinité des parents.

Figure 45 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

Figure 46 : taux plasmatique de la DOC mesurée (ng/ml)

Figure 47 : taux plasmatique de la S-DHEA mesurée ($\mu\text{g}/\text{dl}$).

Figure 48 : taux plasmatique du cortisol à 8h du matin mesurée ($\mu\text{g}/\text{dl}$)

Figure 49 : les étiologies de l'hypertension artérielle endocrine.

Figure 50 : répartition des étiologies de l'hypertension artérielle endocrine.

Figure 51 : Pression artérielle des garçons et des filles de 4 à 18 ans en fonction de la taille. Étude de Nancy et seuils de l'hypertension artérielle (HTA) (Société de néphrologie pédiatrique).

Figure 52: Anatomie de la glande surrénale

Figure 53 : organisation fonctionnelle de la surrénale.

Figure 54 : Physiologie surrénalienne

Figure 55 : Système rénine angio tensine aldostérone

Figure 56 : Synthèse des glucocorticoïdes

Figure 57 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens.

Figure 58 : Biosynthèse des catécholamines.

Figure 59 : Voie d'élimination des catécholamines. COMT : catécholamines-N-méthyltransférase. MAO : monoamine-oxydase.

Figure 60 : physiologie du syndrome de Cushing

Figure 61 : Etiologies des syndromes de Cushing.

Figure 62 : Étiologies des syndromes de Cushing endogènes

Figure 63 : biosynthèse des stéroïdes surrénaliens en cas de déficit en 11 β -hydroxylase (flèche barrée)

Figure 64 : stades de Prader : stades de virilisation de la fille.

Figure 65 : schéma simplifié du déficit en 17 α -hydroxylase.

Figure 66 : Réabsorption au niveau du tube contourné distal

Figure 67 : Arbre décisionnel. Diagnostic biologique et topographique des phéochromocytomes

Figure 68 : conduite à tenir devant un phéochromocytome

Fig. 69. Algorithme décisionnel devant des signes évocateurs d'hypertension endocrine

Figure 70 : Conduite à tenir devant une suspicion d'HTA endocrine

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Récapitulation des observations
- Tableau 2 : Répartition des patients selon l'origine géographique.
- Tableau 3 : les circonstances de découverte de l'HTA.
- Tableau 4: Répartition des patients en fonction des signes fonctionnels.
- Tableau 5 : les stades de l'HTA.
- Tableau 6 : Données des mensurations poids-taille.
- Tableau 7: stade Tanner des patients.
- Tableau 8 : résultats de l'échographie abdomino pelvienne chez nos patients
- Tableau 9 : résultats de la TDM abdomino-pelvienne
- Tableau 10: Age osseux des patients
- Tableau 11 : résultats de l'IRM pelvienne.
- Tableau 12 : les traitements antihypertenseurs des patients .
- Tableau 13 : Fréquence des syndromes de Cushing. (2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS Encyclopédie médico-chirurgicales 4-107-A-10)
- Tableau 14 : Principaux signes cliniques des syndromes de Cushing
- Tableau 15 : Les anticortisoliques
- Tableau 16 : hyperfonctionnements minéralocorticoïdes.
- Tableau17 : Exploration d'un hyperminéralocorticisme
- Tableau 18: Principales causes d'HTA monogénique de l'enfant et leurs caractéristiques cliniques.
- Tableau 19 : Sensibilité et spécificité des tests biologiques pour le diagnostic du phéochromocytome.
- Tableau 20 : Dépistage d'une HTA endocrine

BIBLIOGRAPHIE

1. André JL, Deschamps JP, Gueguen R.

La tension artérielle chez l'enfant et l'adolescent. Valeurs rapportées à l'âge et à la taille chez 17067 sujets. Arch. Fr. Pédiatrie (1980). 37 :477-482.)

2. The fourth report on the diagnosis evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004. 114 (suppl2): 555-76.**3. André JL.**

Hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent. EMC Cardiologie Angeiologie 2 (2005): 478-49.

4. Falkner B

Hypertension in children and adolescents : epidemiology and natural history. Pediatr Nephrol. Juill 2010 ; 25(7) : 1219-1224.

5. Flynn J

The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. Pediatr. Nephrol. 9 nov 2012.

6. Fiquet-Kempf B, Niaudet P.

HTA de l'enfant. Journal de pédiatrie et péréculture n 1, 2001 ; 14 : 25-35.

7. National heart, lung, and blood institute. Update on the1987 Task Force report on high blood pressure in children and adolescents: A working report from the national high blood pressure education program. Pediatrics 1996, 98: 649-658.**8. André JL.**

Epidémiologie de l'hypertension artérielle. Néphrologie pédiatrique : 21 :193-200

9. Chantal Loirat.

Hypertension artérielle de l'enfant. Encycl. Méd. Chir. (Paris), Pédiatrie, 4-078-G-50, 8-1983.

10 Nivet H, Deschênes G

L'HTA chez l'enfant. Le concours médical 01-06-1996 : p118-122.

- 11 **Soerget M, kirchstein M, Bush C ,Danne T, Gellerman J, Holl R ,et al** Oscillometric 24 hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents : a multicenter trial including 1141 subjects . J Pediatr 1997, p :178–82
- 12 **André JL, Deschamps JP, Gueguen R**
La tension artérielle chez l'enfant et l'adolescent. Valeurs rapportées à l'âge et à la taille chez 17067 sujets. Arch. Fr. Pédiatre (1980). 37 :477– 482
- 13 **Broyer M, André JL**
Nouveaux regards sur l' HTA de l'enfant. Arch. Fr. Pédiatr 1980, 37 : 429– 43
- 14 **André JL**
Hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent. EMC Cardiologie Angeiologie 2 (2005): 478–49
- 15 **Rascher W .**
Blood pressure measurement and standars in children . Transplant . Mai 1997 ;12(5) :868–870
- 16 The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004. 114 (suppl2):555–76
- 17 **Lurbe E, Rodicio JL**
Hypertension in children and adolescents . J Hypertens . Juill 2004 ; 22(7) :1423–1425.
- 18 **Devictor D. et SIDI. Narcis D.** Explorations hémodynamiques en pédiatrie. Masson Paris Milan Barcelone Bonn 1992, p : 133–161.
- 19 **Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al.** Management of high blood pressure in children and adolescents : Recommandations of the European Society of hypertension. An Pediatr. Juill 2010 ; 73 (1) : 51. E1–28.
- 20 Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / 2011 / Vol 15 / Supplement 4
- 21 **CLAUSER E, BRETAGNA X.**
Physiologie et exploration fonctionnelle des glandes surrénales. Dans: la revue du praticien, Paris monographie Tome 48, 1998 : 712–717.

22 BRAVO E

Physiology of the adrenal cortex. Dans: Urologie Clinics of North America 1989; 16,3 : 433–437.

23 SCHLINGER J'L

Exploration fonctionnelle des corticosurrénales et de la médullosurrénale chez l'adulte. Dans Explorations fonctionnelles en endocrinologie et métabolisme 2e édition, Paris: Masson 1993 : 17–43.

24 Raux Demay M-C

Pathologie des corticosurrénales. EMC 2010; 4-107-A-20.

25 Magiakou MA, Chrousos GP

Cushing's syndrome in children and adolescents : current diagnostic and therapeutic strategies. J Endocrinol Invest 25 :18 1–94.

26 Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K et al.

Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical cure. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82: 1734e1738

27 Maria Alexandra Magiakou, Penelope Smyrnaki, George P. Chrousos Hypertension in Cushing's syndrome. Best Practice & Research Clinical.**28 Raux-Demay MC, Girard F**

Syndromes de Cushing de l'enfant. Ann Pediatr (Paris) 1993 ;40 :453–62 .

29 Baid S & Nieman KL.

Glucocorticoid excess and hypertension. Current Hypertension Reports 2004; 6: 493e499.

30 Sacerdote A, Weiss K, Tran T et al.

Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Current Hypertension Reports 2005; 7: 212e218

31 Judith A, Whitworth JA, Mangos G et al.

Cushing, cortisol and cardiovascular disease. Hypertension 2000; 36: 912e916.

32 Raux Demay MC ;Girad F.

Syndromes de Cushing de l'enfant .Ann Pediatr (Paris) 1993 ;40 :453-62.

33 Ross EJ, Marshall-Jones P & Friedman M.

Cushing syndrome: diagnostic criteria. The Quarterly Journal of Medicine 1966; 35: 149-192.

34 Neville AM , Symington T.

Bilateral adrenocortical hyperplasia in children with Cushing's syndrome . J Pathol 1972 ;107 :95-106

35 Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM . Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression . Horm Behav 2003 43 :545-50**36 Gafni RI, Papanicolaou DA, Nieman LK**

Nighttime salivary cortisol measurement as a simple , noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents J Pediatr 2000 ;137 :30-5 .

37 Cartier N, Haacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G ,Schmidt M, Kutsh I , et al.**38 Newell Price J, Trainer P ,Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M.**

A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome . Clin Endocrinol (oxf) 1995 ;43 :545-50

39 Dias R Storr HL Perry LA Isidori AM ; Grossman AB Savage MO .The discriminatory value of the low dose dexamethasone suppression test in the investigation of pediatric Cushing's syndrome . Horm Res 2006 65 159 62**40 Levy SR, Wynne Jr. CV ,Lorentz Jr .WB.**

Cushing's syndrome in infancy secondary to pituitary adenoma .Am J Dis Child 1982 ; 136 :605-7.

41 Chemaitilly X Goldenberg A Baujat G Thibaud E Cormier Daire V, Abadie V Adrenal insufficiency and abnormal genitalia in a 46XX female with Smith Lemli Opitz Syndrome .Horm Res 2003 59 254 6.

42 Kaye TB ,Crapo L

The Cushing syndrome ; an update on diagnostic tests . Ann Intern Med 1990 ; 112 ;434)44

43 Damiani D ; Aguiar CH,Crivellaro CE,Galvao JA , Dichtchekenian V ;Setian N**44 Batista D , Courkoutsakis NA , Oldfield Eh , Griffin KJ , Keil M ; Patronas NJ , et al .**

Detection of adrenocorticotropin secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with Cushing disease . J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 :5134–40

45 Liebowitz G , White A, Hadani M ,Gross DJ.

Fluctuating hyper–hypocortisolaemia , a variant of cushing's syndrome . Clin Endocrinol (oxf) 1997 ; 46 :759–63 ;

46 Batista D , Gennari M , Riar J , Chand R, Keil MF, Oldfield EH, et al .

An assessment of petrosal sinus sampling for localization of pituitary microadenomas in children with cushing disease . J clin Enocrinol Metab 2006 ; 91 ,221–4.

47 Carroll PV, Monson JP ,Geossman AB , Besser G ? ; Plowman PN ;Afshar F, et al

Successful treatment of childhood onset Cushing's disease is associated with persistent reduction in growth hormone secretion . Lin Endocrinol(OXF) 2004 , 60 ;169–

48 Storr HL ,Plowman , Carroll PV ,François I,Krassas GE , Afshar F, et al .Clinical and endocrine

responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease a effective second line treatment . JClin Endocrinol Metan 2003 ;88 :34–7.

49 Raux –Demay MC , Girard F

Syndromes de Cushing de l'enfant . Ann Pediatr (Paris) 2003 ; 40 ;453)62

50 Nieman Lk

Medical therapy of cushing's disease , Pituitary 2001,5 :77–82

51 Jagannathan J , Sheehan JP,Pouratian N,Laws ER,Steiner L , Vance ML Gamma knife surgery

for cushing's disease . J neurosurg 2007 ; 106 :980–7

- 52 **Petit JH ,Biler BM , Yock TI , Swearingen B , Coen JJ , Chapman P , et al .** Proton setereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas J Clin Endrinol Metab 2003 ; 88 ;34-7
- 53 **Assie G,Bahurel H, Coste J , Silvera S , Kujas M , Dugué MA , et al**
Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing 's Disease ; Areappraisal of Nelson's Syndrome . J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 ;172-9
- 54 **Gartner LA ,Voorhes ML**
Adrenocorticotrophic hormone producing thymic carcinoid in a teenager . Cancer 1999 ; 71 :106-11
- 55 **Kuhn JM ; Proeschel MF ; Seurin DJ ; Bertagna XY ; Luton JP ; Girard FL.**
Comparative assessment of ACTH and lipotropin plasma levels in the diagnosis and follox up of patients with Cushing's syndrome ;a study of 210 cases . Am J Med 1989 ; 86 :678-84
- 56 **Orlefors H ; Sundin A ; Garske U,Juhlin C,Oberg K , Skogseid B ; et al .** Whole body 11 C 5 hydroxytryptophan positron emission toography as a universal imaging receptor scintigraphy ans cimputed tomography . J Clin Endocrinol Metab 2005 90 :3392-400
- 57 **Coffin C , Lireux B ; Le Rochais JP ; Raux Demay MC ; Girard F , Galateau F et al**
Elevated plasma level of lipotropin rvealing an occult carcinoid tumor with normal plasma adrenocorticotropin J Clin Endocrinol Metab 2001 86 2997 3000 .
- 58 **Michalkiewicz E ,Sandrini R, Figueiredo B ,Miranda EC, Caran E, Oliveira Filho AG, et al**
Clinical and outcome charcteristics of children with adrenocortical tumors ; a report from the international Pediatric Adrenocortical Tumor Registry . J Clin Oncol 2004 ; 22 :838-45
- 59 **Weiss LM ,Medeiros LJ , Vickery Jr . Al**
Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma . Am J Surg Pathol 1989 ;13 ;202-6.

- 60 Mayer SK , Oligny LL , Deal C, Yazbeck S , Gagné N , Blanchard H . Childhood adrenocortical tumors ; case series and reevaluation of prognosis a 24 year experience . J Pediatr Surg 1997 ; 32 :911-5
- 61 Gicquel C ,Raffin-Sanson ML , Gaston V,Bertagna X,Plouin PF,Schlumberger M, et al
Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors ; study on a series of 82 tumors . J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 ;2559-65.
- 62 Carney JA,Gordon H,Carpenter Pc,Shenoy BV,Go VL.
The complex of myxomas , spotty pigmentation and endocrine overactivity . Medicine 1985 ; 64 ; 270-83
- 63 Losa M, Bianchi R, Barzaghi R, Giovanelli M, Mortini P.
Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease. J. Clin.
- 64 Desmarquest P, Tamalet A ,Fauroux B ;Boule M,Boccon -Gibod L, Tournier G,et al . Chronic interstitial Lung disease in children ; response to high -dose intravenous methylprednisolone pulses . Pediatr Pulmonol 1998 ;26 332_8
- 65 Portrat S, ulatero P,Curnow KM, Chaussain JL,Morel Y,Pascoe L
Deletion hybrid fenes , due to unequal crossing over between CYP11B1 (11beta-hydroxylase) and CYP11B2(aldosterone synthase) cause steroid 11 beta hydroxylase deficiency and congenital adrenal hyperplasia . J Clin Endocrinol Metab 2001 ;86 ;3197-201
- 66 Sukor N , Mulatero P, Gordon RD, So A, Duffy D, Bertello C, et al
Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as Well as Australian and South Amercan families. J Hyertens 2008; 26:1577 82.
- 67 White PC, Mune T, Agrawal AK
11 beta hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. Endocr Rev 1997;18:135 56

68 Knight KK, Olson DR,Zhou R, Snyder PM

Liddle s syndrome mutations increase Na⁺ transport through dual effects on epithelial Na⁺ channel surface expression and proteolytic cleavage. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:2805-56

69 Charmandari E, Sertedaki A, Kino T, Merakou C, Hoffman DA, Hatch MM, et al

A novel point mutation in the KCNJ5 gene causing primary hyperaldosteronism and early-onset autosomal dominant hypertension. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E1532-9.

70 Choi, M., U. I. Scholl, P. Yue, P. Bjorklund, B. Zhao, C. Nelson-Williams, W. Ji, Y. Cho, A. Patel, C. J. Men, E. Lolis, M. V. Wisgerhof, D. S. Geller, S. Mane, P. Hellman, G. Westin, G. Akerstrom, W. Wang, T. Carling and R. P. Lifton (2011). "K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension." Science 331(6018): 768-772.**71 Epstein, M.**

(2001). "Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction." J R Soc Med 94(8): 378-383.

72 Duprez, D. A. (2007). "Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension." J Clin Hypertens (Greenwich) 9(1 Suppl 1): 13-18.**73 Conn, J. W.**

(Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome." J Lab Clin Med 45(1): 3-17.

74 Baranwal AK ,Singhi SC,Narshimhan KL,Jayashree M,Shingi PD,Kakkar N. Aldosterone producing adrenocortical adenoma in childhood ; a case report . J Pediatr Surg 1999 ,34 ;1878-80**75 Chavez-Rodriguez, J. and J. L. Pasioka (2005).**

"Adrenal lesions assessed in the era of laparoscopic adrenalectomy: a modern day series." Am J Surg 189(5): 581-585; discussion 585-586.

76 Stowasser, M., T. G. Gunasekera and R. D. Gordon (2001).

"Familial varieties of primary aldosteronism." Clin Exp Pharmacol Physiol 28(12): 1087–1090.

77 Young WF, Stanson AW, Thompson Gb, Grant CD, Farley DR, van Heerden JA.

Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 2004;136:1227–35.

78 Lafferty, A. R., D. J. Torpy, M. Stowasser, S. E. Taymans, J. P. Lin, P. Huggard, R. D. Gordon and C. A.

Stratakis (2000). "A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22)." J Med Genet 37(11): 831–835.

79 Massien –Simon C , Battaglia C, Chatellier G, Guyene TT, Duclos JM ; Plouin PF. Adénome de Conn ; valeur diagnostique et pronostique de la mesure du potassium , de la rénine , de l'aldostérone et du rapport aldostérone sur rénine . Presse Med 1995 ;24 :1238–42

80 Conn JW ; Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM.

Normokaliemic primary aldosteronism . JAMA 1965 ;193 ;200–6

81 Plouin PF, Fiquet –kempf B, Fakhoudi F, Rezolle JP, Guéry B

Hypertension artérielle des hyperaldostéronismes primaires . Arch Mal Cœur Vaiss 2000 ;93(suppl 11)1469–73

82 Ferrari P ; SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J

Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone to renin ratio for primary aldosteronism J Hypertens 2004 ;22 :377)81

83 Kater CE, Biglieri EG

The syndromes of low renin hypertension ; separating the wheat from the chaff . Arq bras Endocrinol Metabol 2004 ;48 :674–81

84 A.DRUTEL.

Chirurgie des glandes surrénales : Hyperaldostéronismes. 113^{ème} congrès de l'association française de chirurgie. Paris, octobre 2011. P.112–128

85 Zachmann M, Vollmin JA, Murset G, Curtius HC , Prader A

Unusual type of congenital adrenal hyperplasia probably due to deficiency of 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase . Case report of a surviving girl and steroid studies . J Clin Endocrinol Metab 1970 ;30 ;719-26

86 Rosler A ,Leiberman E ,Cohen T

High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco . Am J Med Genet 1992 ;42 ;827-34

87 White PC,Dupont J,New MI,Leiberman E,Hochberg Z,Rosler A

A mutation in CYP11B1(Arg 448---His) associated with steroid 11 beta hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin . J Clin Invest 1991 ;87 :1664-7 .

88 White PC, Mune T,Agarwal Ak

11 b hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess . Endocr Rev 1997 ;18 ;135-156

89 Krone N,Riepe FG,Gotze D,Korsch E,Rister M,Comments J,et al Congenital adrenal hyperplasia due to 11 hydroxylase deficiency : functional characterization of two novel point mutations and a three base pair deletion in the CYP11B1 gene. J Clin Endocrinol Metab 2005 ;90 : 3724-30

90 Bhango A,GU WX ,Pavlakis S,Anhalt H,Heir L,Ten S ,et al

Phenotypic features associated with mutations in steroidogenic acute regulatory protein.J Clin Endocrinol Metab 2005 ;90 :6303-9

91 Kandemir N,Yordam N

Congenital adrenal hyperplasia in turkey :a review of 273 patients .Acta Paediatr 1997 ;86 :22-5.

92 New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. Ann N Y Acad Sci 2004;1038:14-43.

93 Nam A

Congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency in SAUDIA ARABICA . CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS.ACTA PAEDIATR 1995 ;84 :651-4.

94 Zachmann M, Tassinari D, Prader A

Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency .A study of 25 patients . J Clin Endocrinol Metab 1999 ;56 :222–9.

95 Cerame BI, Newfield RS, Pascoe L, Curnow KM, Nimkarn S, Roe TF, et al Prenatal diagnosis and treatment of 11 beta hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia . J clin Endocrinol Metab 1999,84 :3129–34.**96 D. Samara–Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine.**

Blocs enzymatiques précoces de la surrénale.

EMC ; endocrinologie–nutrition [10–015–B–20].

97 Nils Krone, MD, Wellcome Trust Clinician Scientist Fellow , Wiebke Artl, MD, DSc, FRCP, Professor of Medicine, MRC Senior Clinical Fellow Genetics of congenital adrenal hyperplasia Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 181–192**98 Walter L. Miller, M.D**

Steroid 17 α -Hydroxylase Deficiency—Not Rare Everywhere The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004)

99 Warnock DJ.

Liddle syndrome: Genetics and mechanisms of Na⁺ channel defects. Am J Med Sci 2001;332:302–7

100 Kessie K., Agbere A., Bahunde M., et al.

Le phéochromocytome familial. A propos d'une observation du CHU de Lomé. Médecine d'Afrique Noir : 1990 ; 37 (9)

101 S. Beltran

Phéochromocytome. Endocrinologie Nutrition. Encyclopédie Médico Chirurgicale [10–015–B–50] 2007

102 Zerhouni H., Kaddouri N., Abdelhak N., Barahioui M., et al. Le phéochromocytome de l'enfant, à propos de deux cas. Ann. Urol. 2002 ; 36 : 87 – 94

- 103 Lenders JW., Eisenhofer G., Manelli M., Pacak K.** Pheochromocytoma. *Lancet* 2005 ; 366 : 665 – 675
- 104 Ouchikhe A., Lehoux P., Gringore A. et al**
Le phéochromocytome comme cause inhabituelle de choc cardiogénique *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2006 ; 25, 46 – 49
- 105 Perel Y, Schlumberger M, Marguerite G , et al .**
Diagnostic et traitement des phéochromocytome de l'enfant . A propos d'une série rétrospective française . *Ann Pédiatr* 1998 ; 45 :201–9
- 106 Lee S., Kaelin W., et al.**
Apoptose neuronale liée au EglN3 prolyl hydroxylase et gènes familiaux phéochromocytomes. *Cancer cell*. 2005 ; 8 : 155 – 167
- 107 Mirailié E., Cariou B., Kraeber–Bodéré F**
Phéochromocytomes bilatéraux. Génétique et traitement. *Annales de chirurgie*. 2005; 130 : 273 – 276
- 108 G.A. Ouary, J.F Chatal, B. Charbonnel** : Phéochromocytomes. *La revue du praticien (Paris)*, 1998.48
- 109 Algeciras–Schimnich A, Preissner CM, Young WF Jr, Singh RJ, Grebe SK**
Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow–up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(1):91–95.
- 110 Dlubay RG, Lawrence JE, Williams GH**
Endocrine hypertension . In : Larsen PR, Kronenberg HM ; Melmed S, Polonsky KS, editors . *Williams textbook of endocrinology* . Philadelphia : WB Saunders ; 2003 . p 552–85
- 111 Pacak K, Linenhan M, Eisenhofer G, Walther MC, Goldstein DS**
Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134:315–29

- 112 Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al.**
A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637–44.
- 113 Pham TH, Moir C, Thompson GB, et al**
Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics*. 2006;118(3):1109–1117
- 114 Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K**
Hypertension in pheochromocytoma. Characteristics and treatment. (7). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40:295–311
- 115 Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS**
Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001;134:315–29
- 116 B. Skocysla–Stob, C. Stoba, P.Czanderna**
Clinical course and treatment of pheochromocytoma in children. Analysis of five cases. *Eur. Journal pediatric surgery* 3(1993) 154–156
- 117 Delgoffe C., Bretagne MC, Hoeffel JC**
Pheochromocytomes bénins et lésions osseuses métaphysaires. *Arch. fr. pédiatrique* 1982 ;3 :259–61
- 118 Lenders JW, Eisenhofer G, Manelli M, Pacak K.**
Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75
- 119 Pacak K, Linehan M, Eisenhofer G, Walther MC, Goldstein DS**
Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315–29
- 120 Ilias I, Pacak K**
Current approaches and recommended algorithm for the diagnosis localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479–81.

121 Le Hir H, Colucci-D'Amato GL, Charlet-Berguerand N, Plouin PF, Bertagna X, de Franciscis V, et al

High levels of tyrosine phosphorylated proto-Ret in sporadic pheochromocytomas. Cancer Res 2000; 60:1365-70

122 Irvin GL, Fischman LM, Sher JA, Yeung LK

Pheochromocytoma- lateral versus anterior operative approach. Ann Surg 209:774-778.

123 Proye C

Les phéochromocytomes. In " Chirurgie des glandes surrénales". Edition Arnettes Paris 1994

124 Broyer M.

Tubulopathies congénitales. Encycl. Méd. Chir. (Paris), Pédiatrie, 4- 084-A-10. p6.

125 Ehrich JH, LoiratC, Brunner FP et al.

Report on managment of renal failurein children in Europe, XXII, Néphrol, Dial, Transplant 1992. 2: 36-48.

126 D. Couanet D. Valteau-Couanet

Neuroblastome

4-100-E-80] EMC pédiatrie 2006

127 El Ghissassi N et al

Maladie de Basedoiw chez l enfant ; aspects cliniques et évolutifs et thérapeutiques à propos de 17 cas . Anales d 'endocrinologie. Septembre 2012 .

128 Proust-Lemoine E

Maladie de Basedow.In: Wémeau J-L. Les maladies de la thyroïde. 2010

129 Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V

Hypothyroidism and hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010;8:1559-65.

130 Cai Y, Ren Y, Shi J

Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. Hypertens Res. 2011;34: 1098-105.

131 Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V

Hypothyroidism and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1559–65.

132 CAROLYN A, VLADIMIR BAKALOV

Investigation of cardiac status and bone mineral density in turner syndrome Growth hormone and IGF research 16 (2006): s103–s10

133 Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC

The influences of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(3):371–377.

134 Koch CA, Zitzmann M

Testosterone deficiency or male hypogonadism. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension. New York: Springer; 2013

135 Bannink EMN, Van der Palen RLF, Mulder PGH, de Muinck Keizer-Schrama SM

Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm Res.* 2009;71:336–42

136 Towie THP, Merriam GR

Hypertension in growth hormone excess and deficiency. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension. New York: Springer; 2013. p. 151–79.

137 Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, Galderisi M, Vitale G, Reimondo G, et al

GH and IGF-1 excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicenter study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol.* 2008;69: 613–20.

138 Burt MG, Mangelsdorf BL, Srivastava D, Petersons CJ

Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function. *J Bone Miner Res.* 2012 Sep 18. doi:10.1002/jbmr.1761.