

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 14

**HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES,
COMPLICATIONS ET TRANSITION A L'AGE ADULTE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Saloua EL KARAOUI
Née le 26 Août 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Hyperplasie congénitale des surrénales – Hyperandrogénie –
Ovaires polykystiques – Puberté précoce – Transition.

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	} JUGES
Mme. F. JABOUIRIK Professeur de Pédiatrie	
Mme. A. THIMOU IZGUA Professeur de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie

Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre



Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui toujours crus en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à ...



A mes très chères parents

El Ouassil Zahra

El Karaoui Abdellah

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A ma très chère sœur Imane El Karaoui

*Ma perle , mon trésor le plus précieux qu'on ai pu m'ofrire !
je remerci dieu et mes parents de t'avoir comme sœur ,
l'unique qui peut exister , tu es la plus grande preuve de chance
que j'ai pu avoir dans ma vie ! aucun mot ne pourra jamais décrire
l'immense amour que je te porte.*

A mon chère frère , Karim El Karaoui

*A mon petit rayon de soleil , tu as illuminé ma vie depuis que tu es né ,
Ma petite boué de secours, tu as toujours sus te rendre utile aux
moments difficiles .*

Que dieu te protege et veille sur toi

A ma chère tante, El Ouassil Souad

*Une seconde maman déguisée en copine ; merci d'avoir toujours été
là pour moi, meme quand les conséquences étaient dures .*

A mon oncle El Ouassil Said

Merci pour ton inconditionnel soutien

A tous mes cousins et cousines

Avec toute mon affection.

A tous les membres de la famille.

A une personne tres spéciale

Ayoub El Bakal

*A mes ami(e)s : Imane Radouane , Yousra El Khayat , Salma El Kadiri,
Zineb El Aoud , Mehdi El Khadir, Hind Gheit , Ilyas Omar El
Moukhtari,*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des
anges que dieu m'a envoyé, sur qui je peux compter.*

*Vous avez illuminé ces longues années , vous avez rendu mes jours
meilleurs.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail*

*A tous ceux à qui je pense
et que j'ai omis de citer.*



Remerciements

*A mon Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur A. BENTAHIL A
Professeur de pédiatrie*

*Vous avez bien voulu me faire honneur en acceptant
de présider le Jury de ma thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour
nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de ma vive reconnaissance
et de mon profond respect.*

*A mon Maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur AHMED GAOUZI
Professeur de pédiatrie*

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche
d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,
votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde
gratitude tout en vous témoignant mon respect.*

A mon Maître et juge de thèse

Madame F. JABOURIK

Professeur de pédiatrie

*Nous vous remercions chaleureusement pour le privilège
que vous nous avez accordé en siégeant parmi le jury de cette thèse.*

Nous admirons en votre compétence et votre extrême amabilité.

*Permettez-nous de vous exprimer notre gratitude
et nos remerciements les plus sincères.*

A mon Maître et juge de thèse

Madame S.TELLAL

Professeur de biochimie

*Je suis particulièrement heureux et honoré
que vous avez bien accepté de juger ma thèse.*

*J'ai été particulièrement touché par la simplicité,
la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.
Permettez-moi de vous exprimer mon profond respect et vive
reconnaissance.*

A mon Maître et juge de thèse

Madame A.Thimou IZGUA

Professeur de pédiatrie

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites
en acceptant de juger ma thèse.*

*J'ai admiré et apprécié vos qualités d'enseignant
et de médecin, votre dynamisme et votre extrême humanisme et
sympathie, au cours de mon passage d'interne dans votre service.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression
de ma vive reconnaissance et ma gratitude.*



Liste des abreviations



11β OH	: 11 β hydroxylase
17OHP	: 17 hydroxy progestérone
17α OHP	: 17 alpha hydroxy progestérone
21OH	: 21 hydroxylase
ACTH	: hormone adrenocorticotropique
AMM	: autorisation de mise sur le marche
AO	: âge osseux
CYP 17	: gène de la 17 α hydroxylase
CYP11B2	: gène de la 11 β hydroxystéroïdes déshydrogénase
CYP21	: gène de la 21 hydroxylase
DHA	: déshydratation aigue
DHT	: dihydrotestostérone
DMO	: densité minerale osseuse
DOC	: désoxycorticostérone
DS	: déviation standard
DSD	: désordres du développement sexuel
E	: oestradiol
ER	: récepteur a l'oestradiol
FC	: fréquence cardiaque
FSH	: follicule stimulating hormone
GB	: globule blanc
GnRH	: gonadotropin-releasing hormone
Hb	: hémoglobin
HCS	: hyperplasie congénitale des surrénales
HTA	: hypertension artérielle
IMC	: indice de masse corporelle
IV	: intraveineuse
LH	: hormone lutéale
NADPH	: nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate

NDC	: nerf dorsal du clitoris
NFS	: numération formule sanguine
OGE	: organes génitaux externes
P	: progestérone
P450C17	: cytochrome P450 17
P450C21	: cytochrome P450 21
Plq	: plaquette
PPC	: puberté précoce centrale
RA	: récepteur d'androgènes.
S-DHEA	: dihydroepiandrostenedione sulfate
SDN	: sexually dimorphic nucleus
SF1	: stéroïdogenic factor 1
SF1-	: stéroïdogenic factor 1 négatif
SOPK	: syndrome des ovaires polykystiques
STAR	: stéroïdogenic acute regulatory protein
Supl	: suppléments
T	: testostérone
TA	: tension artérielle
VC	: vitesse de croissance
VGM	: volume globulaire moyen



Sommaire



INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
MATERIEL ET METHODES	18
RESULTATS	21
OBSERVATION 1	22
OBSERVATION 2 :.....	29
OBSERVATION 3	35
OBSERVATION 4 :.....	39
OBSERVATION 5 :.....	45
RESUME DES OBSERVATIONS.....	49
DISCUSSION	50
I. DIAGNOSTIC DE L’HYPERPLASIE CONGENITALE DE	
LA SURRENALE :	51
1. L’HCS par déficit en 21 hydroxylase	51
2. L’HCS par déficit en 11B- hydroxylase :.....	56
3. Traitement de l’hyperplasie congénitale de la surrénale :.....	57
4. Suivi :.....	60
II. COMPLICATIONS :	62
1- Décompensation aigue avec insuffisance surrénale aigue	63
2 . Diagnostic tardif après déclaration de sexe masculin de nouveau-né 46 XX ...	67
3. Puberté précoce :.....	73
4. Réduction du pronostic de la taille : petite taille finale :.....	82
5. Surpoids/ obésité et syndrome métabolique:	90
6. Ostéoporose et ostéopénie :	94
7. Complications gonadiques.....	97
a. Chez la fille.....	97

<input type="checkbox"/> Hyperandrogénie :	97
<input type="checkbox"/> Troubles du cycle	99
<input type="checkbox"/> Syndrome des ovaires polykystiques	101
<input type="checkbox"/> Infertilité féminine	102
b. Chez le garçon :	107
<input type="checkbox"/> inclusion testiculaire :	107
<input type="checkbox"/> Infertilité	111
8. Tumeurs surrénaliennes	112
9. Complications liés à la chirurgie :	114
10. Complications psychologiques :	119
III. TRANSITION ENTRE LES SERVICES D'ENDOCRINOLOGIE	
PEDIATRIQUE ET ADULTE :	122
1. Définition :	123
2. Risque d'une transition inadéquate :	124
3. Problématique de la transition :	125
4. Barrière au bon déroulement de la transition :	127
5. Eléments clés pour une transition réussie :	129
a) La préparation	129
b) L'implication de la famille :	131
c) La prise de contact avec les soignants adultes :	133
d) Le moment du transfert	135
e) La coordination :	137
f) L'implication du médecin traitant :	139
g) La prise en compte de l'opinion de l'adolescent :	139

5. Différentes approches de la transition	140
6. Proposition de programme de transition adapté à notre contexte de soins entre P2 et service endocrino adulte (CHU avicenne, Hopital militaire, endocrinologues adultes dans les diffréntes régions du Maroc) :	142
FICHE DE TRANSITION	157
CONCLUSION	151
RESUMES	153
BIBLIOGRAPHIE	157



Introduction

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

Les hyperplasies congénitales des surrénales sont hétérogènes. La prise en charge est généralement lourde et nécessite la collaboration entre pédiatre, psychiatre, chirurgien et endocrinologue dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire afin d'assurer une meilleure prise en charge.

Malgré une thérapie de substitution adéquate, le contrôle de l'hyperplasie congénitale de la surrénale est souvent difficile et les patients sont à risque de développer en tandem un hypercorticisme iatrogène et / ou hyperandrogénie, qui sont à l'origine des différentes complications de la maladie

Du fait de l'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés et des enfants présentant une forme classique d'HCS, se pose actuellement le problème du devenir de ces patients et de leur suivi à l'âge adulte. La transition du suivi pédiatrique vers celui des adultes représente une période à haut risque pouvant aller jusqu'à l'interruption d'un suivi médical spécialisé .

La période de transition entre l'adolescence et l'âge adulte devra être préparée afin d'organiser le transfert des soins à un service d'endocrinologie adulte.

L'objectif de notre étude :

- Décrire les complications de HCS,
- Illustrer les difficultés rencontrées lors du transfert de soins vers les services d'endocrinologie adulte
- Proposer un programme de transition (fiche de transition) pour faciliter le transfère chez les endocrinologues adultes



Rappels



HISTORIQUE :

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

Il décrit un cadavre comme ayant un pénis avec des ouvertures urétrales sur sa face inférieure, des testicules non descendus, un vagin, un utérus, des trompes de Fallope, des ovaires.

On a signalé que cette personne se comportait comme un mâle tout au long de sa vie adulte.[4]

En 1952, Jailler et Coll ont décrit pour la première fois La physiopathologie de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase [5]. La même année a été marquée par le traitement des premiers cas d'hyperplasie congénitales des surrénales par l'acétate de cortisone et la corticostérone par Wilkins et Coll. [6,7].

Un peu plus de 100 ans plus tard, en 1957, forme non classique de carence en 21-hydroxylase a été décrite par Jacques Decourt, Max-Fernand Jayle, et Etienne Baulieu.[8]

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

En 1977, Pang et Al rendent le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales possible par dosage de la 17-hydroxyprogestérone dans un éluât de sang séché. Dans la même année Dupont et Coll ont découvert la liaison entre le système HLA et le gène de la 21-hydroxylase. [9,10,11]

En 1984 white a construit une sonde ADNc pour le gène de la 21-hydroxylase, qui s'avère être un gène CYP21B proche d'un pseudogène CYP21A, source des mutations survenant sur le gène B. [12]



Figure 1 : l'anatomiste napolitain luigi decrechio (1832-1894) qui a décrit pour la première fois l'hyperplasie congénitale des surrénales [13]

RAPPEL SUR LA GLANDE SURRENALE :

✓ Anatomie fonctionnelle

Les glandes surrénales sont situées aux pôles supérieurs des 2 reins et pèsent normalement 4 à 6 grammes.

Elles sont vascularisées de leur capsule vers la zone médullaire par de petites artères issues de l'aorte, des artères phréniques et des artères rénales.

Le sang veineux est drainé par une veine centrale s'abouchant dans la veine rénale à gauche et dans la veine cave à droite.

Le cortex surrénalien formant la glande corticosurrénale et englobant la glande médullosurrénale se divise histologiquement et fonctionnellement en 3 zones :

- la zone glomérulaire (ou glomérulée) externe située immédiatement sous la capsule et sécrétant l'aldostérone
- la zone fasciculaire (ou fasciculée), la plus large des 3 sécrétant le cortisol
- la zone réticulaire (ou réticulée) à l'intérieur au contact de la médullosurrénale et sécrétant les stéroïdes sexuels.

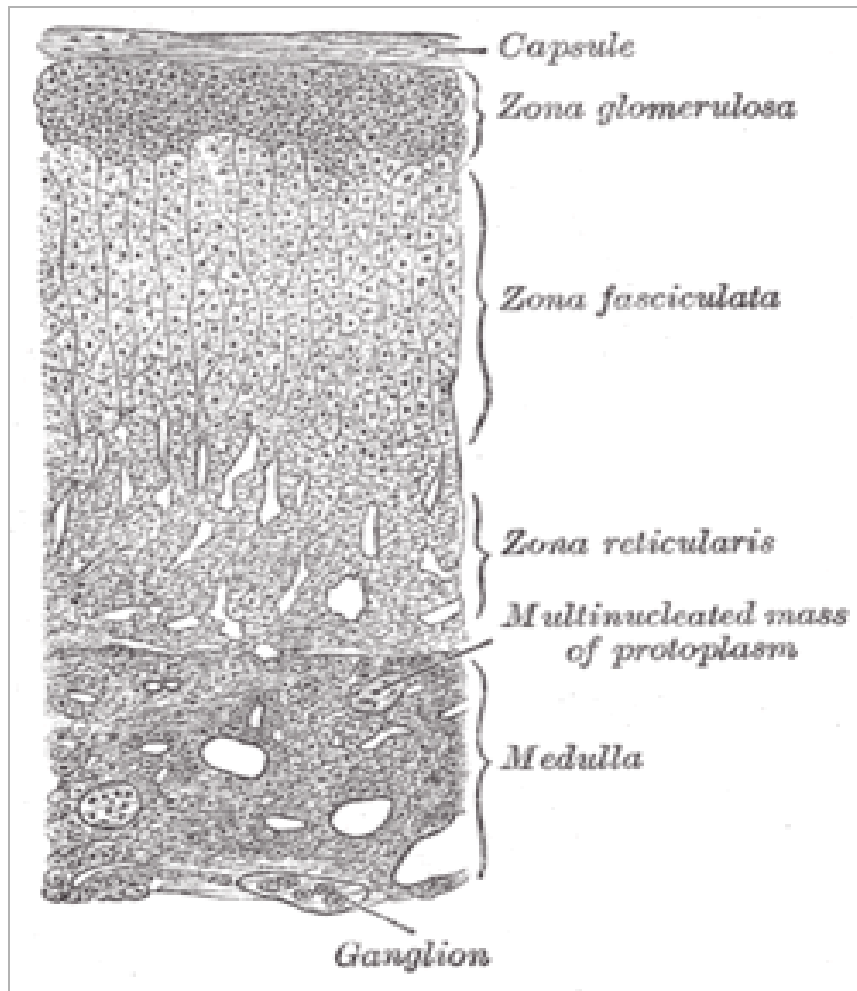
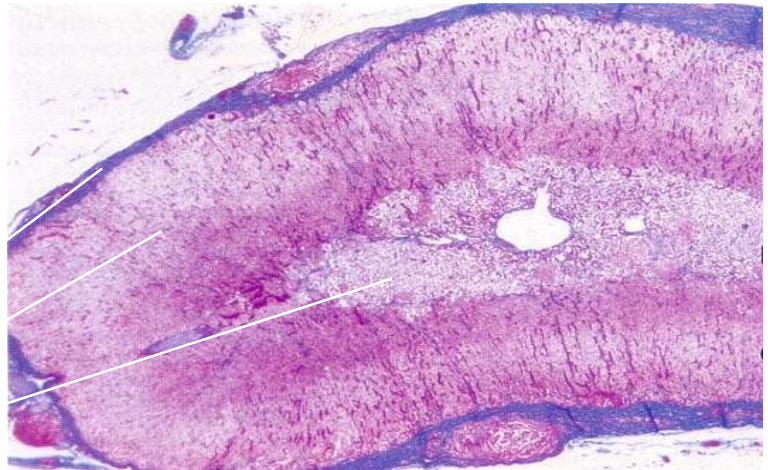
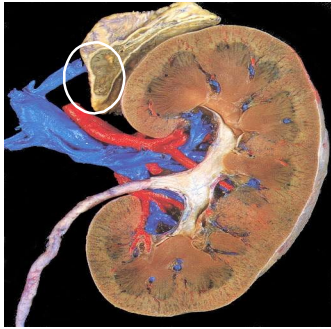


Figure 2 : anatomie fonctionnelle , coupe histologique de la glande surrénale

HISTOLOGIE DE LA GLANDE SURRENALE : [14]

A un faible grossissement, la surrénale apparaît constituée d'un cortex et d'une médullaire interne, faiblement colorée. Une capsule fibreuse dense, colorée en bleu sur cette préparation, enveloppe la glande et fournit un support externe à la délicate charpente collagène qui soutient les cellules sécrétoires.



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

- 1- La zone glomérulée, située sous la capsule, est constituée de cellules groupées en amas arrondis.
- 2- La zone intermédiaire ou fasciculée est organisée en cordons parallèles de cellules glandulaires disposées perpendiculairement à la capsule.
- 3- La zone réticulée, adjacente à la médullaire, est faite de nombreuses cellules de petite taille, tassées, formant des réseaux irréguliers.

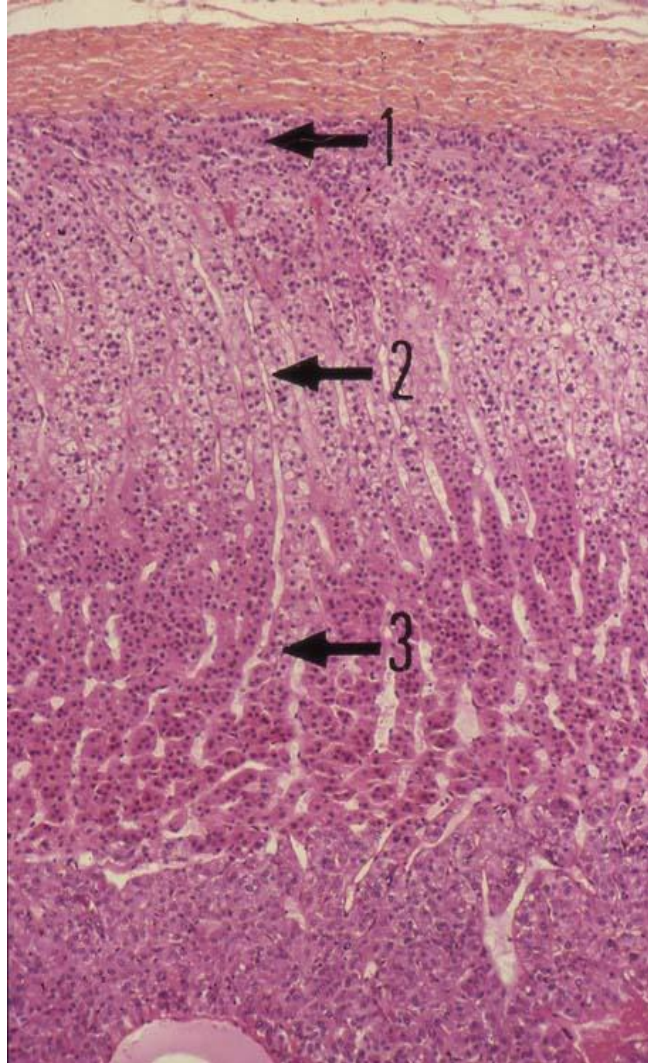


Figure 3 : photomicrographie(x160) [15]

Cytophysiologie :[16]

CYTOPHYSIOLOGIE

a) Corticosurrénale

Trois groupes d'hormones stéroïdes régulés par ACTH

- Glucocorticoïdes (**fasciculée et réticulée**) : Cortisol et Cortisone
 - Sécrétion en réponse à ACTH
- Minéralocorticoïdes (**glomérulée**) : Aldostérone
 - Sécrétion stimulée par une chute de concentration de natrémie, par l'ACTH d'origine hypophysaire, par le facteur atrial natrémique (cellules musculaires cardiaque)
- Androgènes (**fasciculée et réticulée**) :
Androgènes déhydroépiandrostérone =
DHEA
- Origine biochimique commune : **cholestérol**
Glucocorticoïdes (sous la dépendance de l'hypophyse : ACTH)
- **Cholesterol**
- **Ester de cholestérol** (gouttelettes lipidiques)
- **$\Delta 5$ prégnénolone** (Mito)
- **Progestérone** (oxydation - REL)
- **17 hydroxyprogestérone** (hydroxylation)
- **Cortisol** (hydroxylation REL) Minéralocorticoïdes

- **Cholesterol**
- **Ester de cholestérol** (gouttelettes lipidiques)
- **$\Delta 5$ prégnénolone** (Mito)
- **Progestérone** (oxydation - REL)
- **11 β hydroxyprogestérone** (hydroxylation)
- **Corticostérone** (hydroxylation dans mito)
- **Aldostérone** (mito)

PHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRENALE : [17]

La surrénale est constituée de deux parties : une zone interne, la médullosurrénale, que l'on n'étudiera pas ici et qui sécrète les catécholamines, et la corticosurrénale.

La corticosurrénale est constituée de trois couches, entourées d'une capsule.

Nous allons aujourd'hui parler des deux couches externes:

- **la couche glomérulée**, où sont sécrétés les minéralocorticoïdes, dont l'aldostérone qui est très utilisée en pathologie cardio-vasculaire
- **la zone fasciculée**, qui sécrètent les glucocorticoïdes, hormones du stress, elles aussi à l'origine de nombreux médicaments.

La zone la plus interne de la corticosurrénale est appelée zone réticulée, qui sécrète les anabolisants et les hormones sexuelles.

Minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes sont sous contrôle de **l'hypophyse**, qui sécrète l'ACTH, elle-même sous le contrôle de **l'hypothalamus** qui sécrète la CRH.

Ces voies de synthèse sont très bien connues pour deux raisons :

- On connaît les métabolites intermédiaires, en particulier le **11-désoxycorticostérone** et la **corticostérone** qui donnent naissance à l'aldostérone.

Des substances proches vont donner naissance au cortisol qui peut être dégradé en cortisone.

Toutes ces hormones dérivent du cholestérol.

Elles sont fabriquées à partir de précurseurs, en particulier la **prégnénolone**, qui est une substance pivot de la synthèse d'aldostérone et de cortisone.

-Les enzymes utilisées sont très bien connues, en particulier la **3-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2**, la **21-hydroxylase** ou CYP21, qui peut être endommagée génétiquement, donnant naissance à des syndromes métaboliques d'origine génétique, et la **CYP11B2**.

Physiopathologie :

Déficit en 21-hydroxylase :

Le déficit en 21-hydroxylase entraîne une diminution de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone .

Par levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol, il en résulte une hypersécrétion d'ACTH qui stimule l'activité et la synthèse des enzymes de la stéroïdogénèse et contribue donc à l'accumulation de précurseurs en amont du bloc, la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) sur la voie des glucocorticoïdes et la progestérone sur la voie des minéralocorticoïdes. Ces précurseurs sont utilisés pour la synthèse d'androgènes surrénaliens et donc par conversion périphérique produisent une quantité excessive de testostérone, expliquant la virilisation d'un fœtus féminin.

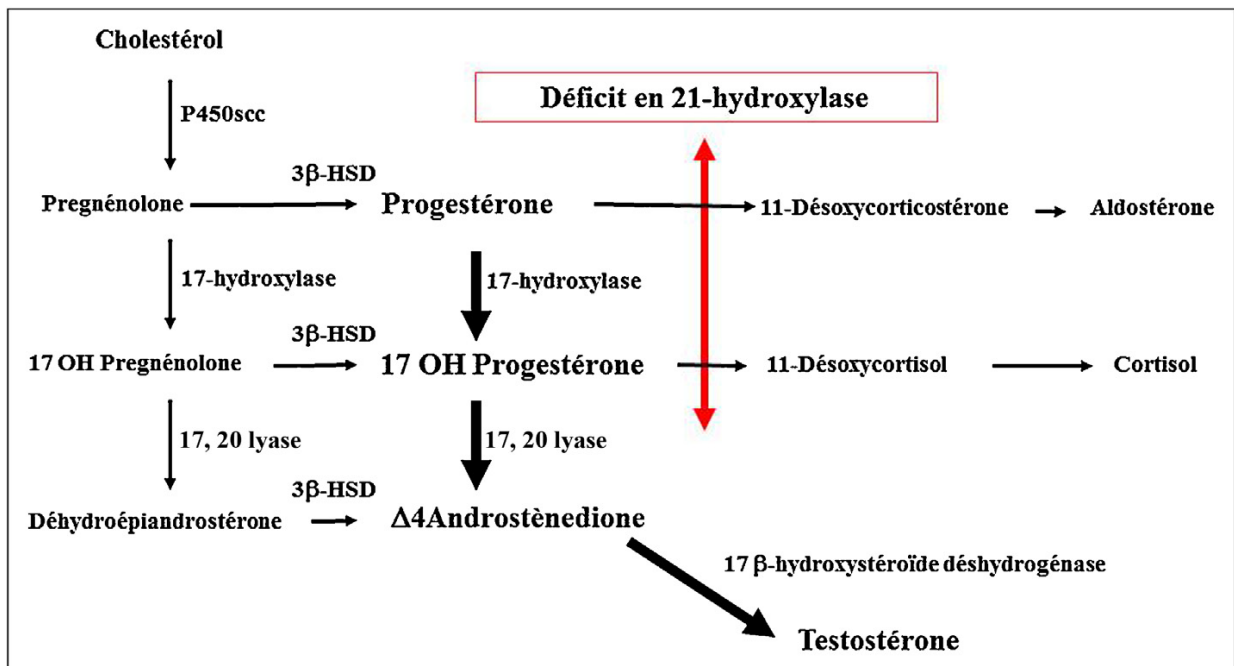


Figure 4: biosynthèse des stéroïdes surrénaliens

Les conséquences de l'hyperandrogénie chez la fille réalisent un pseudohermaphrodisme féminin. L'ambiguïté des organes génitaux externes revêt des aspects de sévérité variable codifié par Prader de 1 à 5 (figure 8) associé a une pigmentation importante de ces organes. L'anomalie peut se résumer a une hypertrophie isolé du clitoris (stade 1); dans les cas les plus sévères, une masculinisation complète réalise un aspect phénotypique masculin »cryptorchidie « (stade 5). Dans tous les cas aucune gonade n'est palpable.

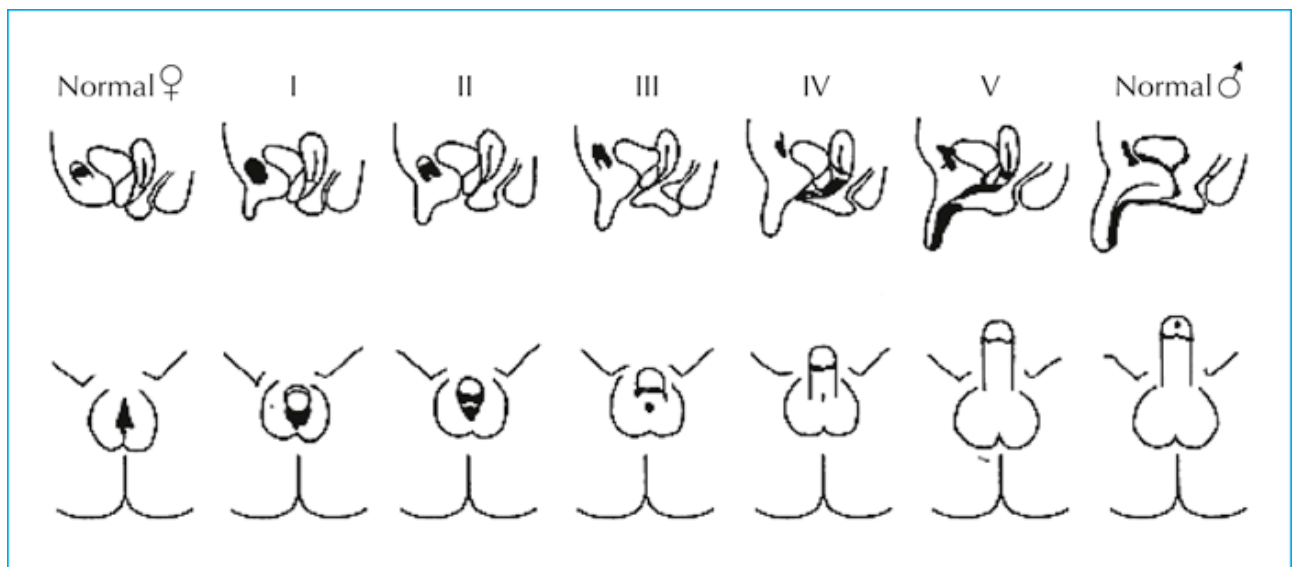


Figure 5 : les différents degrés d'ambiguïté sexuelle selon la classification de Prader

Stade I : Hypertrophie clitoridienne isolée

Stade II: Hypertrophie clitoridienne+fusion postérieure des grandes lèvres

Stade III : Sinus uro-génital unique

Stade IV: Fusion complète des bourrelets génitaux; hypospade périnéal+sinus urogénital bas Stade

V : Phénotype masculin avec cryptorchidie bilatérale

le déficit en 11B-hydroxylase :

Les dernières étapes de la biosynthèse du cortisol et de l'aldostérone sont mitochondriales.

La carence en 11b-hydroxylation provoque une diminution de la conversion de la 11-désoxycorticostérone (DOC) à corticoster- un et la 11-deoxycortisol au cortisol.

Le cortisol réduit donne lieu à une augmentation de secretion de l'ACTH adrenocortico- tropin , ce qui à son tour conduit à la surproduction des précurseurs proximales et au blocage de l'enzyme.

Ces précurseurs servent de substrats pour les voies d'androgène sans entrave, de sorte que la sécrétion d'androgène surrénalien est augmentée.

Seule la première étape 11B-hydroxylation est commune. Deux étapes supplémentaires, la 18- hydroxylation et la 18-oxydation, sont nécessaires pour la synthèse de l'aldostérone par la zone glomérulée de la corticosurrénale. Pendant longtemps, on pensait qu'une seule enzyme catalysait la 11 β -hydroxylation et les dernières étapes de la biosynthèse de l'aldostérone.

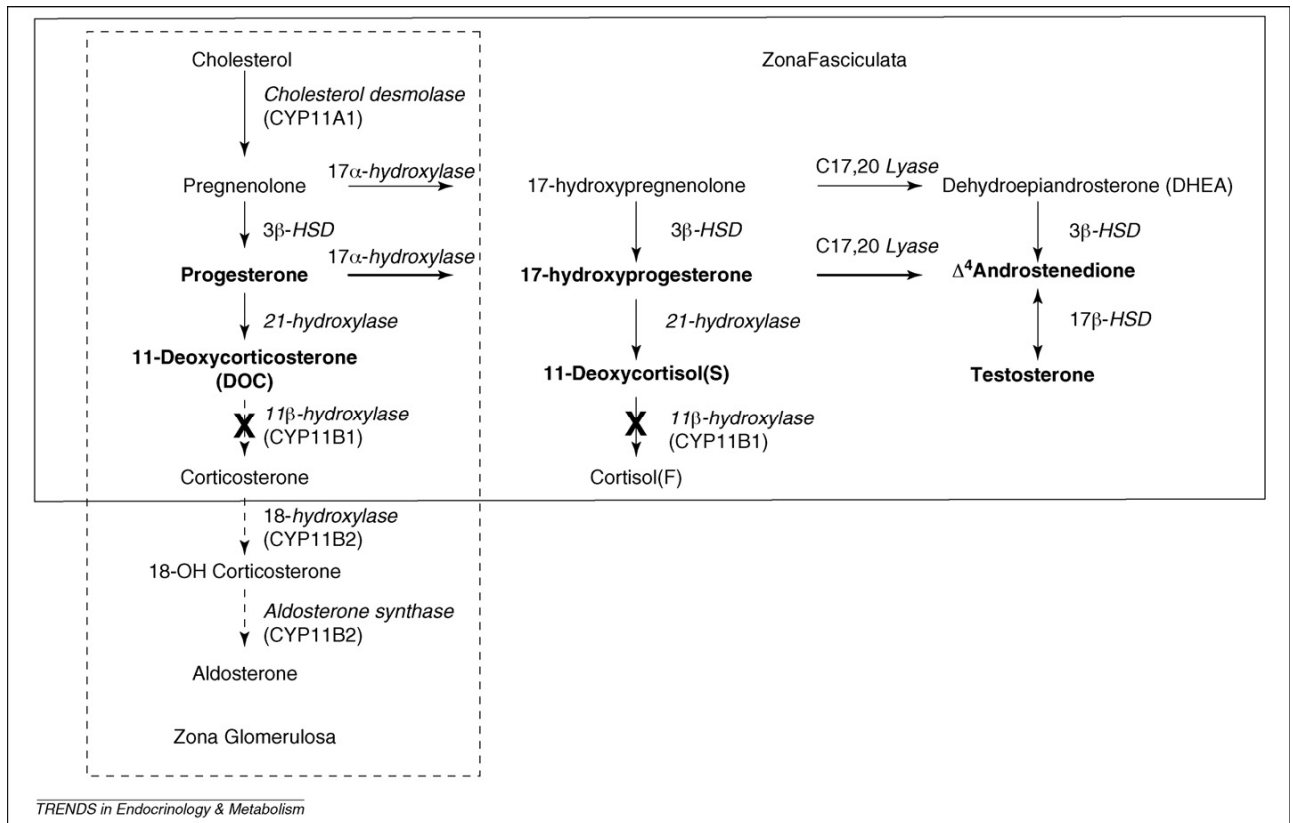


Figure 6: steroidogenesis de la surrenale en cas de deficit en 11B-hydroxylase



Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique, menée au sein de l'unité d'endocrinologie pédiatrique du service de pédiatrie IIA.

Critères d'inclusion

Patients présentant une forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales

Age entre 16 et 20 ans

Ayant déjà bénéficié d'une consultation ou plus dans un service d'endocrinologie adulte

Critères d'exclusion

Dossiers incomplets

Méthode d'étude :

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux retenus a été faite sous forme d'observations recueillant les différents paramètres anamnestiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs

- ✓ Identité
- ✓ Motif d'hospitalisation
- ✓ Antécédents
- ✓ Histoire de la maladie
- ✓ Examen clinique

- ✓ Bilan paraclinique:
 - Bilan biologique
 - Bilan morphologique
- ✓ Traitement
 - Traitement de la phase aigue
 - Traitement d'entretien
- ✓ Evolution et surveillance :
 - Immédiate et au longs cours



Résultats



OBSERVATION 1

1. Identité :

Fille de 17 ans, l'aînée d'une fratrie de deux, scolarisée en 2^{ème} année baccalauréat, sans couverture sociale

2. Antécédents :

Personnels

- Grossesse suivie et menée à terme
- Accouchement par voie basse médicalisé
- Cri immédiat, pas de notion de souffrance néonatale
- Pas de notion de syndrome de perte de sels
- Poids et taille de naissance non précisés
- Allaitement au sein pendant deux ans, diversification alimentaire à l'âge de 6 mois
- Vaccinations en ordre

Familiaux

- Consanguinité des parents de 1er degré
- Mère suivie pour maladie abortive non étiquetée G7P2
- Cas similaire chez le frère de 13 ans
- Bon développement psychomoteur

3. Histoire de la maladie :

Suivie depuis l'âge de 1 an pour une hyperplasie congénitale des surrénales sur un bloc enzymatique en 11 β hydroxylase retenu :

➤ Cliniquement :

Signes de virilisation : (Stade 1-2 de PRADER)

- Bourgeon génital de grande taille de 2,5/2cm,
- Bourrelets de type féminin
- 2 orifices (méat urétral et vagin)
- Pilosité pubienne stade P2,

Gonades non palpables,

Pas de syndrome de perte de sel

TA à 90/60 mmHg (tension normale)

➤ Biologiquement :

- Caryotype de type féminin 46XX
- Ionogramme normal
- Augmentation de la testostérone, de la Δ 4Androstenedione et du SDHEA
 - ✓ Δ 4Androstenedione : 5.7ng/ml (<0.3)
 - ✓ testostérone : 0.8ng/ml (0,1-0,3),
 - ✓ SDHEA : 735ng/ml (inf à 145).
- Augmentation du composé S et du DOC
 - ✓ Cortisol: 61 ng/ml (50-110),
 - ✓ 17 OHP : 0.7ng/ml (0.2-0.4),
 - ✓ DOC : 1061pg/ml(40-200),
 - ✓ composé S : 6.1ng/ml (0.5-1.7),

- **Age osseux avancé de 2ans**
- **L'étude génétique non faite**

La patiente a été mise sous hydrocortisone 20mg/m²/jour puis à 15mg/m²/jour repartis en 3 prises avec éducation et information des parents vis-à-vis de la décompensation aigue de l'insuffisance surrénalienne et Clitoridoplastie à l'âge de 4 ans et 6 mois

L'évolution a été marquée par la survenue d'une puberté précoce centrale à l'âge de 5ans et 7mois.

- Accélération de la vitesse de croissance
- Poussée mammaire
- Age osseux avancé de 5ans
- Ménarche à l'âge de 8ans

Actuellement, la patiente rapporte une aménorrhée secondaire depuis 10 mois précédée par une oligo spaniomenorrhée.

Examen clinique actuel à l'âge de 17 ans :

- Taille : 1m42 (<-4DS, - 1Couloir/Taille Cible, taille de la mère:149cm)
- Poids: 51kg
- IMC : 25 Kg/m² Tour de Taille= 70cm
- TA :110/60 mmhg
- Score hirsutisme 20 (Ferriman Gallwey)
- Stade 5 de tanner
- Pas d'hypertrophie clitoridienne
- Vulve humide
- Le reste de l'examen somatique est sans particularité

Sur le plan psychologique :

La patiente semble, indifférente vis-à-vis de la maladie , ne semble pas réaliser le danger et les complications à long terme, néglige son traitement et toujours dépendante de sa maman en ce qui concerne la régularité des consultations.

La patiente n'a jamais bénéficié d'un suivi psychologique.

Paraclinique :

Sur le plan biologique (Sous 30 mg/j d'hydrocortisone Soit 21,4mg/m²/j repartis en 3 prises)

- Testostérone = 0,78ng/ml (0,1-0,3)
- DOC = 32 pg/ml (40-170)
- Prolactine = 20 µg /l (inf à25)
- FSH = 2,92 mUI/l (3,5-12,5),
- LH = 11,97 mUI/l (2,4-12,6),
- Œstradiol = 640pg/ml (50-260)

Echographie pelvienne

- Utérus mesurant 87*42*41 mm
- Ovaires 102*42 contenant de nombreux follicules de 3 à 8 mm
- Conclusion : une dystrophie ovarienne micropolykystique.

DMO normale

4. Complications :

- ✓ **Surpoids**
- ✓ **Petite taille**
- ✓ **Puberté précoce centrale**
- ✓ **Hyper androgénie**

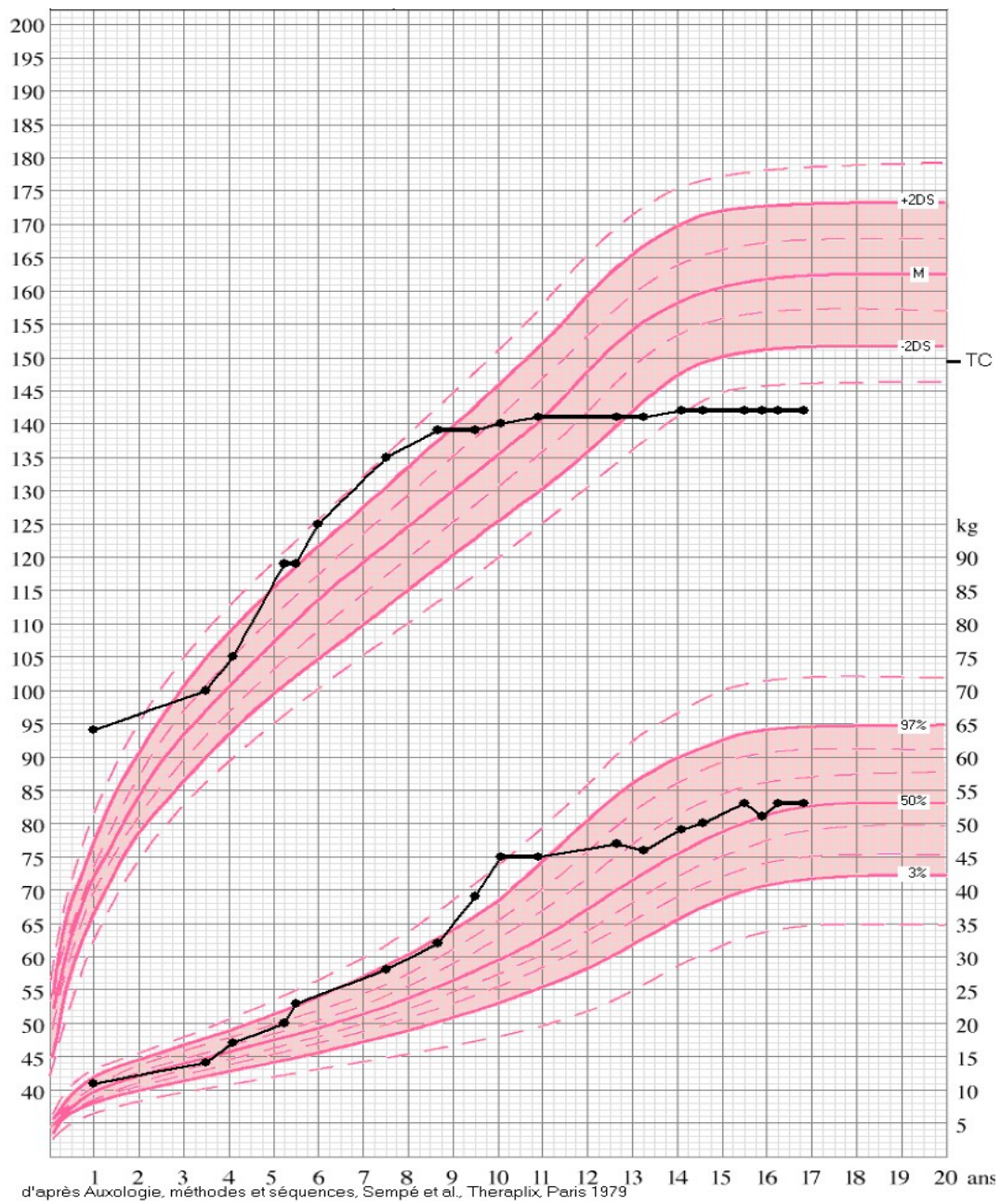


Figure 7 : courbe de poids : accélération staturale entre l'âge de 3ans et 9ans puis stagnation à partir de l'âge de 9ans.

- ✓ Pas d'HTA
- ✓ Pas d'ostéoporose
- ✓ Hyperandrogénie et aménorrhée secondaire
- ✓ une dystrophie ovarienne micropolykystique.

5. Conduite à tenir : en collaboration avec endocrinologue adulte

- Garder l'hydrocortisone à 30mg/jour (soit 21,4mg/m²/j) avec modification des horaires des prises du traitement
- Traitement anti-androgène par acétate de cyprotérone + oestroprogestatif
- ✓ Androcure 50mg pendant 20jours puis arrêt pendant 8jours
- ✓ Oestroprogestative 0,03/3mg pendant 21 jours puis Arrêt pendant 7jours
- Mesures hygiéno-diététiques
- Mesures cosmétiques pour l'hirsutisme

Surveillance à 6 mois :

- Sur le plan clinique :
 - Reprise des menstruations
 - Légère amélioration d'hirsutisme constatée par la patiente
 - Perte de poids chiffrée à 1kg en 6 mois

• Sur le plan Biologique

- Testostérone = 0,12ng/ml (0,1-0,3)
- ASAT / ALAT = 14/16 UI/l
- Glycémie à jeun = 0,82g/l
- Cholestérol total = 2,54 g/l (1,5-2,5)
- Triglycérides = 1,15 g/l (inf à 1,5)
- LDL = 1,72 g/l (1,3-1,6)
- HDL = 0,59 g/l (0,3-0,6)

Transition:

La patiente a déjà bénéficié d'une consultation en endocrinologie adulte et revenu en pédiatrie, toujours attachée à son pédiatre.

OBSERVATION 2 :

1. Identité :

Fille de 19 ans et 7 mois, 2^{ème} fille d'une fratrie de trois, étudiante en deuxième année de la faculté.

2. Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie et menée à terme
- Accouchement par voie basse médicalisé
- Cri immédiat pas de notion de souffrance néonatale
- Pas de notion de syndrome de perte de sels
- Poids et taille de naissance non précisés
- Vaccination en ordre
- Bon développement psychomoteur

Familiaux :

- Consanguinité
- Pas de cas similaire chez la fratrie

3. Histoire de la maladie :

Suivie depuis la naissance pour une HCS sur bloc enzymatique en 21 hydroxylase dont le diagnostic a été retenu devant :

Cliniquement :

- ✓ signes de virilisation sans gonades palpables et sans syndrome de perte de sel
- ✓ abouchement commun de l'urètre, vagin et rectum

Biologiquement :

- ✓ Caryotype féminin 46 XX
- ✓ augmentation de la 17 OH, progestérone et de la testostérone

La patiente a été mise sous hydrocortisone et fut opérée à l'âge de un an au secteur privé avec cure de la fistule vésico-vaginale et vésico-utérine et plastie urétrale. La patiente n'a pas eu de vaginoplastie ni de clitoridoplastie de réduction.

Actuellement, la patiente est en aménorrhée primaire sans notion de douleurs pelviennes cycliques. Le père rapporte une mauvaise observance thérapeutique.

Elle est toujours suivie en pédiatrie sans aucun suivi chirurgical

Examen clinique actuel :

- Taille : 1m 47 (entre - 3DS et -2DS)
- Poids : 71kg
- IMC = 32.17 Kg/m²
- TA : 120 /60 mmHg
- une hypertrophie clitoridienne à 2.5cm (figure 2 et 3)
- un seul orifice périnéal postérieur (figure 4 et 5)
- Stade 5 de tanner S5P5



Figure 8 : hypertrophie clitoridienne de 2,5 cm



Figure 9 : hypertrophie clitoridienne de 2,5 cm avec stade de taner a P5



Figure 10 : absence d'orifice vaginale



Figure11 : absence d'orifice vaginale ; la patiente présente un seul orifice périnéal postérieur

✓ **Bilan actuel :**

- Ionogramme normal
- Testostérone : 1.74ng/ml

Echographie pelvienne

- ✓ L'utérus hypotrophique, mesure 22x40mm
- ✓ La ligne de vacuité utérine est fine et en place
- ✓ Absence d'anomalie endocavitaire
- ✓ Absence de collection vaginale
- ✓ Les ovaires ne présentent pas d'anomalie morphologique ou structurale

IRM pelvienne

- ✓ Vessie de capacité satisfaisante, à paroi régulière
- ✓ Utérus de contours réguliers et de signal homogène, mesurant 4.2 *2cm
- ✓ Ovaires folliculaires de taille normale, en place
- ✓ Les espaces graisseux pelviens, sont respectés.
- ✓ Absence d'adénomégalie individualisable
- ✓ Absence d'épanchement pelvien individualisable

Sur le plan psychologique :

Patiente plutôt indifférente et apathique, vis-à-vis de sa maladie, de son malformation génitale et de son entourage.

Dépend encore de son père pour ses consultations,

Encore suivie en endocrinologie pédiatrique

Semble inconsciente de son devenir à long terme

Parents plutôt inconscients des risques et des difficultés à l'âge adulte de leur fille ; vue le traitement chirurgical incomplet contrastant avec un diagnostic précoce à la naissance.

La patiente n'a jamais bénéficié d'un suivi psychologique.

Transition :

La patiente a été adressée en endocrinologie adulte à plusieurs reprises mais revient toujours en pédiatrie, problème de coordination entre soignants ; les chirurgiens pédiatre refusent de la prendre en charge pour vaginoplastie et clitoridoplastie vu l'âge, et les chirurgiens adultes refusent par manque de compétences sur le domaine (retard de prise en charge).

4. Complications :

- ✓ Mauvaise observance thérapeutique
- ✓ Prise en charge chirurgicale incomplète
- ✓ Petite taille
- ✓ Obésité
- ✓ Aménorrhée primaire qui peut être expliquée par l'hyperandrogénie consécutive à la mauvaise observance thérapeutique et les anomalies anatomiques non corrigées chirurgicalement
- ✓ Psychologiques : patiente semble indifférente vis-à-vis des anomalies génitales et de leur éventuel retentissement sur sa vie sexuelle ultérieurement

5. Conduite à tenir :

- ✓ Sensibilisation de la patiente sur l'importance de l'observance thérapeutique
- ✓ Consultation gynécologique et urologique pour complément de prise en charge chirurgicale
- ✓ Coopération avec endocrinologues adulte pour prise en charge de l'aménorrhée primaire
- ✓ Suivi psychologique spécialisé
- ✓ Régime pour l'obésité

OBSERVATION 3

1. Identité :

Sujet de 17 ans et 3mois, déclaré garçon à la naissance

✓ **Motif d'hospitalisation :**

Puberté précoce et absence de gonades

2. Antécédents :

➤ Personnels :

- grossesse suivie menée à terme
- accouchement par voie basse médicalisé
- pas de notion de souffrance néonatale
- vaccination en ordre
- bon développement psychomoteur

➤ familiaux

- consanguinité des parents premiers degré
- signes de virilisation chez la mère,
- pas de cas similaire dans la famille

3. Histoire de la maladie :

Suivi pour HCS sur bloc en 21-hydroxylase dont le diagnostic a été porté devant :

❖ cliniquement :

- pseudo-puberté précoce à l'âge de 2 ans associée à des anomalies de développement sexuel :
 - légère poussée mammaire à l'âge de 11ans
 - apparition d'une pilosité pubienne : stade 3, allongement de la verge (5 cm)

- avance staturo-pondérale : + 3DS pour la taille et le poids.
- hypospadias antérieur
- 1 seul orifice
- pas de gonades palpables
- TA : 90/50 (tension normal par rapport à l'âge)
- Mélanodermie

- ❖ Biologiquement :
 - caryotype de type féminin 46XX
 - ionogramme normal
 - 17 OHP > 6.4 ng/ml (augmenté)
 - 11 desoxycortisol : 545nmol/l (normale)
 - Cortisol de 8h : 108nmol/l (bas)
 - 11 desoxycorticosterone < 0.10 nmol/l (basse)
 - Testosterone : 0.43 ng/ml (augmentée en fonction de l'âge et sexe)
 - ACTH : 726,5 ng/l (augmenté)
- ❖ Echo abdomino-pelvienne :
 - Hyperplasie bilatérale des surrénales
 - Absence de testicules
 - Présence d'un utérus et des ovaires
- ❖ Age osseux :

Fait à l'âge de 13 ans (31/01/12) : estimé entre 12 et 13 ans

Patient mis sous hydrocortisone en 3 prises Education et information des parents vis-à-vis de la décompensation aigue de l'insuffisance surrénalienne.

Le patient a bénéficié de 4 cures de chirurgie d'hypospadias antérieur ; la première à l'âge de 6 ans en 2006 la quatrième (la dernière) à l'âge de 14ans en 2014 et une cinquième est prévue.

Après concertation et accord des parents, la décision était de maintenir le choix de sexe masculin et le patient a bénéficié d'une hystérectomie avec colpéctomie à l'âge de 9ans, avec un suivi régulier en chirurgie pédiatrique.

Introduction d'un traitement androgénique pour micropénie à l'âge de 13ans ; 1/3 d'ampoule par mois .

✓ **Examen clinique actuel à l'âge de 17 ans et 3mois (26/02/2016)**

- poids : 58kg (-0,5 DS sur courbe de croissance)
- taille : 171 cm (normal par rapport à l'âge sur courbe de croissance)
- OGE :
 - Verge : 6.5cm/ 2cm (micropénie)
 - Bourses vides ; bourrelet génitaux, plissé, pigmenté
 - Pilosité pubienne : P5
 - Pilosité axillaire : présente
 - Pas de gynécomastie

Le reste de l'examen somatique est sans particularités

- Bilans :
 - 17 OHP : 4.39 ng/ml

Sur le plan psychologique :

Patient très bien portant sur le plan psychologique,

Identité sexuelle masculine avec tendance hétérosexuelle, rapporte une présence d'érections

Tansition :

Patient adressé en endocrinologie adulte mais avec échec de transition et retour en pédiatrie, détachement difficile de son pédiatre.

Complications:

- Pseudo puberté précoce
- échecs répétés du traitement chirurgical de l'hypospadias,
- prothèse testiculaire proposée par chirurgien pédiatre mais refus d'anesthésie en milieu pédiatrique avec difficultés de transition vers un service de chirurgie urologique adulte

OBSERVATION 4 :

1. Identité :

Garçon âgé de 17 ans , scolarisé , habitant Fes , 2^{ème} d'une fratrie de 3.

2. Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie menée à terme
- Accouchement par voie haute
- Cris immédiat pas de notion de souffrance néonatale APGAR à 10
- Pas de notion de syndrome de perte de sel
- Poids de naissance : 3580 g
- Taille de naissance : 53,8 cm
- Pas d'antécédents particuliers à part quelques infections ORL et trachéo-bronchiques
- L'évolution staturo-pondéral harmonieuse + 2DS jusqu'à l'âge de 5ans

Familiaux :

- pas de consanguinité des parents
- pas de cas similaire dans la famille

3. Histoire de la maladie :

Suivi depuis l'âge de 5 ans pour HCS sur bloc en 21 hydroxylase dont le diagnostic a été porté :

- Cliniquement : Pseudo-puberté précoce avec :
 - apparition pilosité pubienne P3 selon TANER, verge 6/2 cm sans augmentation du volume testiculaire
 - avance staturale avec une taille à + 4 DS
 - avance de l'âge osseux : 12 ans (avancé de 7 ans)
- Biologiquement :
 - Natrémie et kaliémie normales
 - Testostérone : 3,04 ↑ (<1,5) avec LH : 0.17 ↓ (1,24 – 8,62) et FSH : 1,20 ↓ (1,27—19,26)
 - Sulfate DHA : 333μg/dl (interprétation)
 - Cortisolémie plasmatique de 8h : 12,1
 - 17-alpha- hydroxyprogésterone : 533,1 nmol/l augmentée (<9,0)
- Etude génétique :

Le séquençage de la totalité du gène CYP21 (région 5' régulatrice, exons et introns) suivi du séquençage chez ses parents a révélé que Nabil est hétérozygote composite pour la mutation p.Ile172Asn (c.515T>A) dans l'exon 4 d'origine paternelle et pour mutation IVS2-13A/C>G dans l'intron 2 d'origine maternelle. Ce génotype est responsable de la forme classique de type virilisante pure.



Figure 12 : verge de 7cm



Figure 13 : petite taille

4. Traitement :

Le patient a été mis sous hydrocortisone 2 comprimé par jours : 1 – ½ - ½ avec surveillance clinique et biologique, éducation et conseil génétique des parents avec sensibilisation à l'importance de la prise en charge précoce en cas de nouvelle grossesse avec détermination précoce du sexe fœtal sur le sang maternel et traitement maternel par dexaméthasone si fœtus féminin pour prévenir la virilisation des fœtus féminins.

Le sexe fœtal revenu : masculin, pas de traitement de la mère, vérification à la naissance par dosage du 17HOP, nouveau né non atteint.

Au cours de l'évolution , le traitement par decapeptide pour arrêter la pusatilité, associé à un traitement par hormone de croissance a été discuté

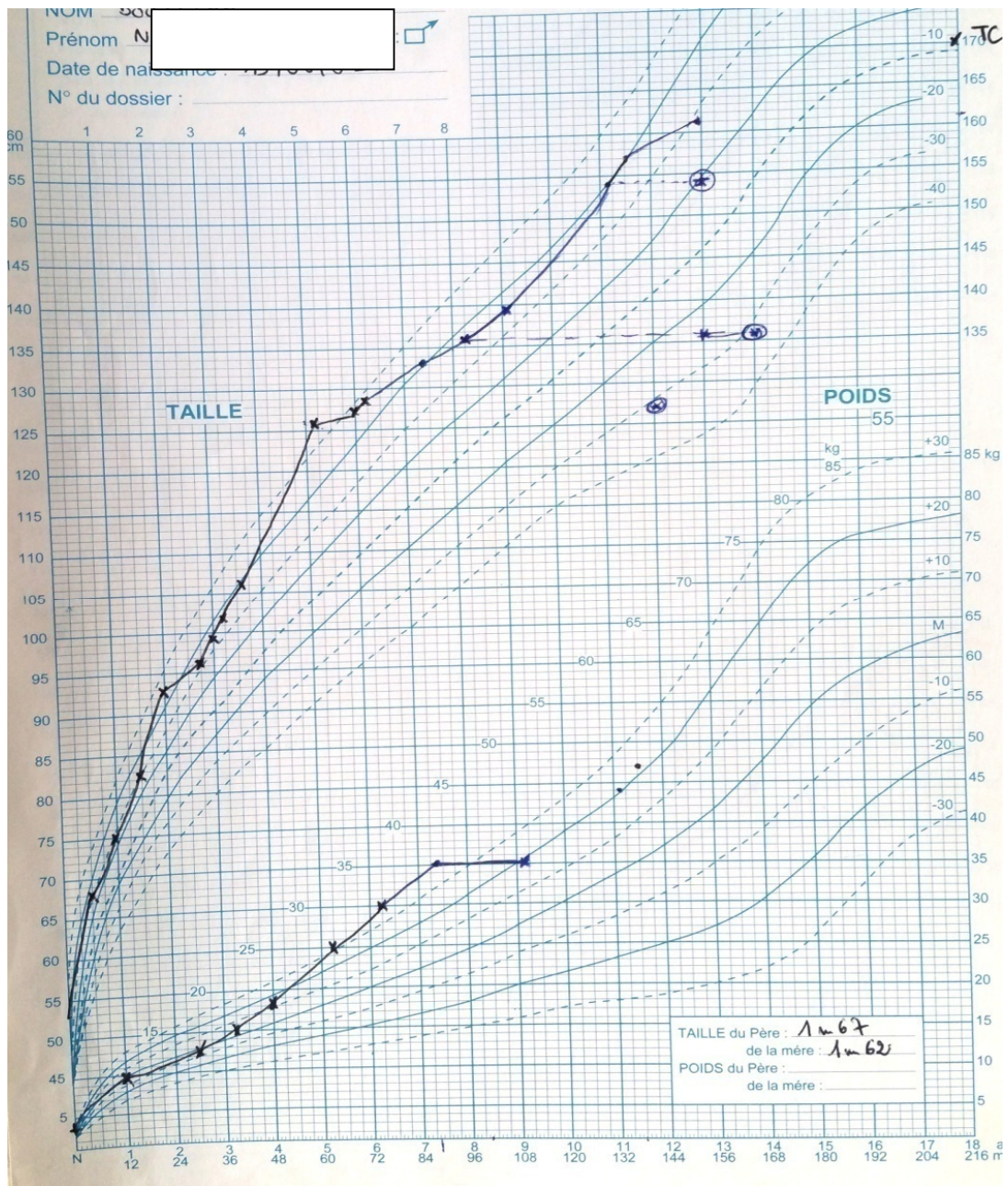


Figure14: Courbe de taille et de poids du patient observation (4):
 accélération de la vitesse de croissance à partir de l'âge de 2 ans .

Examen clinique actuel à l'âge de 17 ans .

- Taille : 162cm (-2,5 DS sur la courbe de croissance)
- Poids : 51kg (-1,5 DS sur la courbe de croissance)
- IMC : 19kg/m²(IMC normal)
- PA : 12/07
- A l'examen testiculaire : pas de masse palpable.

Paracliniques :

Bilogie :

- Testostérone : 16,02 nmol/l (normale par rapport à l'âge et au sexe)
- Hydroxyprogestérone : 24,14 g/ml (augmentée)

Echo testiculaire : non faite

Transition :

Patient toujours suivi par son médecin pédiatre,

5. Complications :

- pseudo puberté précoce
- taille < à 1 couloir de taille cible → réduction du pronostic de taille

OBSERVATION 5 :

1. Identité :

Sujet âgé de 17 ans, adressé en endocrinologie pédiatrique à l'âge de 11 ans pour ambiguïté sexuelle et métrorragie.

Motif d'hospitalisation :

Ambiguïté sexuelle et métrorragie.

2. Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie menée à terme
- Accouchement par voie basse
- Cris immédiat pas de souffrance fœtale
- Poids et taille à la naissance non précisés
- Vaccination en ordre

Familiaux :

- Pas de consanguinité des parents
- Pas de cas similaire dans la famille.

3. Histoire de la maladie :

Patient adressé dès la naissance pour suspicion d'ambiguïté sexuelle, élevé comme garçon sans autres signes accompagnateurs.

Cliniquement , signes de virilisation :

- Bourgeon génital de type masculin
- 1 seul orifice ,
- bourrelet de type scrotal
- Pas de gonades palpables

A l'âge de 11 ans :

- Absence de testicules palpable
- Métrorragie
- Bourgeon génital : 6/3
- Bourrelets latéraux : scrotum plissé
- Pas de gonades palpables
- 1 seul orifice
- Pilosité pubienne ; Prader V
- Poids : 47 kg
- Taille : 132 cm
- IMC : 24 kg/m² (surpoids)
- Mélanodermie
- Pas de vomissement
- Pas de déshydratations

Bilans biologiques :

- NFS : normale
- Ionogramme sanguin complet : normal
- 17-alpha – OHP : élevé
- Testostérone : élevé
- Delta 4-A : non faite
- Cortisol : non fait
- Caryotype : 46XX
- FSH, LH , Testosterone , 17OHP, 11desoxcorticosterone , Composé S :
En faveur d'un bloc enzymatique déficit en 21 hydroxylase

Bilans radiologiques :

✓ Echographie pelvienne :

- loges surrénaliennes libres
- présence en rétrovésical d'une structure rappelant l'utérus
- ovaires non vus
- absence de structure rappelant un testicule le long du pli inguinal
- le reste est normal

✓ Echographie surrénalienne : hyperplasie bilatérale des surrénales

✓ IRM : Hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales.

- GENITOGRAPHIE

- Urètre type masculin, vessie sans anomalies.

- opacification d'une cavité vaginale reliée à l'urètre postérieur dans sa jonction bulbo-membraneuse
- TDM abdominale : hyperplasie nodulaire des surrénales

4. Traitement :

- Hydrocortisone 25 mg/ j
- Chirurgie (hystérectomie, colpectomie) discuté vue les métrorragies, mais refusée par les parents.
- Education des parents

Évolution et surveillance :

- Evolution favorable
- Consultations régulières
- Poids et taille normales
- Pas de décompensation

5. Conclusion :

Patient élevé garçon, âgé 17ans, caryotype 46 XX ;

Adressé en endocrinologie pédiatrique pour prise en charge d'une hyperplasie bilatérale des surrénales, diagnostiqué à la naissance, il a présenté des métrorragies à l'âge de 11ans, d'où l'intérêt d'une prise en charge chirurgicale (hystérectomie avec anexectomie totale) mais refusé par les parents.

Mis sous hydrocortisone,

Patient adressé en endocrinologie adulte mais revenu en pédiatrie.

RESUME DES OBSERVATIONS

	Assignation du sexe	Caryotype	Age actuel	Age de diagnostic	Motif	Traitement	Suivi	Complications
observation 1	feminin	46XX	17 ans	1 an	- signes de virilisation	- HC - clitoridoplastie	-mauvaise observance thérapeutique	- puberté précoce - surpoids - OPK - aménorrhé secondaire - petite taille finale - hirsutisme
observation 2	féminin	46XX	19 ans	naissance	-DSD -abouchement utéro-vaginal	-HC -chirurgie	- mauvaise observance thérapeutique	-pas de suivi chirurgical - obésité - amenorrhé primaire - complications psychologiques - petite taille finale
observation 3	masculin	46XX	17 ans	2 ans	-pudo puberté précoce hétérosexuelle (5 ans) -avance staturo-pondérale	-HC -chirurgie	-consultations régulières -pas de décompensation -pas d'effets secondaires au traitement	- métrorragie (pseudo puberté précoce hétérosexuelle) - DSD - échec d'hypospadias - protaises testiculaires non faites
observation 4	masculin	46XY	17 ans	5 ans	-avance staturale -pseudo puberté précoce	-HC	-bonne observance thérapeutique -consultations régulières	-petite taille finale -pseudo puberté précoce
observation 5	masculin	46XX	17 ans	11 ans	- métrorragie	- HC	-consultations régulières -pas de décompensation -évolution favorable	-hyperplasie nodulaire des surrénales - traitement chirurgical refusé par les parents



Discussion

I. DIAGNOSTIC DE L'HYPERPLASIE CONGENITALE DE LA SURRENALE :

Selon une étude faite au service d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat ; portant sur 38 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales en 2010.

- Consanguinité des parents : 73% des cas, et retrouvé chez 3 de nos patients ;
 - Cas similaire dans la fratrie chez 12% des cas et chez une de nos patients :
- L'âge de diagnostic est de 1 jour de vie à 15 ans ; dont 57% des cas > 2 mois

1. L'HCS par déficit en 21 hydroxylase : [18,19]

Retrouvé chez 33 cas soit 68% ; reste la forme la plus fréquente des hyperplasies congénitales des surrénales.

a. Tableau clinique

➤ Chez le nouveau né :

- Virilisation chez un nouveau né 46XX : le degré de virilisation est variable, d'une hypertrophie clitoridienne isolée jusqu'à un aspect des organes génitaux externes masculin, mais sans gonades palpables
- Les garçons atteints sont normalement virilisés et le diagnostic de cette forme précoce est effectué lors du dépistage systématique (qu'on ne fait toujours pas au Maroc)
- Le syndrome de perte de sel (dès la 2ème semaine de vie) se manifeste par :
 - une prise pondérale insuffisante ou une perte de poids,
 - des troubles de comportement (hypotonie ...)
 - une déshydrate
 - collapsus
- Des malaises et des convulsions hypoglycémiques.

➤ **Chez le nourrisson :**

- Chez la fille : une accentuation d'une hypertrophie clitoridienne, qui n'aurait pas été signalée à la naissance.

➤ **Chez l'enfant :**

- Dans les 2 sexes :
 - une pilosité pubienne précoce
 - accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse
 - mélanodermie
- Chez la fille :
 - Pubarche précoce
 - Hypertrophie clitoridienne non diagnostiquée à la naissance contrastant avec l'absence de seins.

➤ **Chez l'adolescent :**

- Les formes classiques sont dans la majorité des cas diagnostiquées à l'âge pédiatrique.
- Dans certains cas le diagnostic est évoqué à l'adolescence ou à l'âge adulte devant :
 - Une virilisation des organes génitaux externes chez la fille
 - Un hirsutisme avec acné et troubles des règles
 - Une taille adulte significativement inférieure à la taille cible parentale (< -1,5 DS)

Toutes anomalies des organes génitaux externes chez un nouveau né doit être considérée comme une possible HCS, en raison de sa fréquence et du risque vital immédiat engagé

b. Examens paracliniques

▪ **Biologie :**

- le bilan sanguin a pour but d'établir en urgence le diagnostic de syndrome de perte de sel :
 - hyponatrémie à natriurèse conservée
 - hyperkaliémie à kaliurèse basse
 - acidose

Afin de débiter le plus rapidement possible le traitement.

- **Hyperandrogénie biologie :**

Augmentation des taux de :

- Testostérone
- SDHA
- Delta – androsténedione

- **Elévation des précurseurs**

- 17-hydroxyprogestérone : le matin à jeun normale ou augmentée (supérieure à 15nmol /l) ;
- le rapport delta-4androsténedione/17-hydroxyprogestérone : inférieur à 0.5 ;
- élévation au-delà de 30 nmol/l de la 17-hydroxyprogestérone au test de synacthène.

- **Hypocorticisme variable :**

- Cortisolémie à 8 heures : normale ou basse
- ACTH : augmenté

- **La rénine ou l'activité rénine plasmatique :**

Marqueur indirect de la déplétion sodée, **élevé en cas de perte de sel**

Elle est beaucoup plus informative que le taux d'aldostérone

- **Analyse en biologie moléculaire du gène CYP21A2 :**

- Confirmant le diagnostic, et permet de préciser des différentes anomalies moléculaires du gène (relation génotype- phénotype)
- L'étude génétique familiale des parents et des sœurs ou frères est aussi proposée.
- Ces études doivent être envisagées rapidement après le début de la prise en charge.

- **Le caryotype :**

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

▪ **Radiologie : [20]**

○ Echographie :

- L'échographie démontrera des surrénales normales, hypertrophiées ou du tissu surrénalien à localisation ectopique (testiculaire).
- Le rôle de l'échographie sera également de préciser l'anatomie des organes génitaux internes.
- Chez la fillette présentant une virilisation, la mise au point comprendra également une uréthro-cystographie pour visualiser l'implantation vaginale.

L'échographie pelvienne

- examen de **première intention** chez la fille en cas de prématurité pubarche

- permet de juger de l'activité ovarienne et de l'imprégnation utérine.
- signes échographiques de début pubertaire :
- augmentation
- Echographie testiculaire :
- L'âge osseux (AO) :
 - **indispensable** pour évaluer la puberté
 - à partir d'une radiographie de la main et du poignet gauche interprétée avec l'atlas de Greulich et Pyle
 - apparition de **l'os sésamoïde contemporaine du début de la puberté** (11 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon)
 - la maturation osseuse est le reflet de la **maturation globale** de l'organisme
 - elle permet d'évaluer les capacités de croissance résiduelle et de calculer une taille adulte prédite avec les tables de Bayley et Pinneau.

2. L'HCS par déficit en 11B- hydroxylase :

Retrouvée chez 5 cas soit 14% des patients de l'étude faite au service d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat ; portant sur 38 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales en 2010 , beaucoup moins fréquente que la 21-hydroxylase ;

a. Clinique :

• Virilisation chez la fille :

- A la naissance par ambiguïté sexuelle
- Ou par une hypertrophie clitoridienne dans l'enfance non diagnostiquée à la naissance
- Cette virilisation peut varier du stade 2 de Prader au stade 5,

• Hypertension artérielle

Les patients développent une hypertension artérielle dans les premières années de vie.

En générale cette hypertension est d'une sévérité modérée

Cette HTA serait due à l'accumulation du 11 deoxycorticostérone (DOC).

• les signes d'hyperandrogénie

- pilosité pubienne précoce chez les deux sexes
- l'acné à l'enfance et à l'adolescence

• accélération de la vitesse de croissance et maturation osseuse

b- paraclinique

❖ biologie :

• élévation

- composé S
- DOC de base ou après stimulation par ACTH

- **Taux des androgènes surrénaliens est élevé :**

- Testostérone
- Delta –androsténone

- **Elévation modérée :**

- 17 hydroxyprogestérone (en amont du bloc)

- **Rénine :**

Basse . (par excès de synthèse des métabolites minéralocorticoïdes)

3. Traitement de l'hyperplasie congénitale de la surrénale :

La prise en charge est généralement lourde et nécessite la collaboration d'une équipe multidisciplinaire à fin d'assurer une meilleure prise en charge.

- Le but :

- urgence : correction de la déshydratation ou état de choc
- traitement substitutif et freinateur à vie
- prise en charge chirurgicale : chirurgie génitale réparatrice
- prévention de l'insuffisance surrénale aigue
- éducation thérapeutique
- prise en charge psychologique

suivi

- ❖ **Prise en charge chirurgicale :**

Le but de la chirurgie est de restaurer l'anatomie et la fonction génitale, répondre à l'attente des parents et permettre une future vie sexuelle et de reproduction concordantes avec l'identité du genre, ce sont les trois objectifs de la chirurgie.

Précédée d'un génitographie pour déterminer le niveau d'abouchement du vagin dans la position verticale de l'urètre, d'une échographie et éventuellement d'une IRM.

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

- vaginoplastie : ouverture de la cavité vaginale au plancher pelvien, qui présente la partie la plus difficile, en particulier dans les formes à confluence haute
- réduction de la taille du clitoris avec préservation de sa vascularisation et de son innervation

la perinéoplastie qui consiste à reconstruire quand cela est possible les petites lèvres, les marges de l'introït vaginal, et à abaisser les grandes lèvres souvent de volume important.

❖ Traitement hormonale substitutif à vie :

- Hydrocortisone : (glucocorticoïde de choix pour déficit en cortisol)
 - En période néonatale : 3 0-50mg/m²/j en 2 à 3 prises par voie orale à diminuer progressivement jusqu'à 20mg/m²/j avant la fin du 1^{er} mois.
 - A l'âge pédiatrique : 10-20mg/m²/j en 2 à 3 prises
 - A l'adolescence : l'obtention d'un équilibre adéquat nécessite souvent l'augmentation des doses d'hydrocortisone sans dépasser 20mg/m²/j.
 - 9alpha –fludrocortisone : (pour le déficit en minéralocorticoïde)
 - Supplémentassions sodé : durant les premières années de vie en cas de syndrome de perte de sel.
- ❖ En cas d'insuffisance surrénale aigue :
- Hospitalisation
 - Réhydratation intraveineuse

- Glucocorticoïdes : hémisuccinate d'hydrocortisone 2à4 mg/kg en IVD

❖ Surveillance :

- Vomissements, diarrhées,
- Alimentation, prise de poids
- Tension artérielle
- Dextro

❖ Prise en charge psychologique :

il est conseillé et proposé aux parents et aux patients de rencontrer un psychologue

❖ Education des patients et des parents

- Les parents doivent être informé par le médecin endocrinologue sur la maladie :
 - son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future
 - le traitement : modalités et ses effets indésirables potentiels
 - Le dépistage des complications éventuelles à court et long terme
- Les parents sont informés par l'équipe médicale et paramédicale des doses en cas de stress et l'administration de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intramusculaire
- La transmission génétique doit être expliquée aux parents ainsi que la possibilité d'un diagnostic et d'une prise en charge anténatale pour les prochaines grossesses.
- Une carte de soins et d'urgence de l'insuffisance surrénalienne

4. Suivi :

▪ Objectif :

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

▪ Le rythme de suivi :

Le rythme des consultations dépend de l'âge du patient : les consultations sont rapprochées en période néonatale et pubertaire et en cas de complications, d'équilibre hormonal insuffisant ou d'adhésion médiocre au traitement.

Le suivi doit être régulier

- en période néonatale : mensuelle
- chez le nourrisson : tous les 2-4 mois
- chez l'enfant et l'adolescent : tous les 3- 6 mois
- chez l'adulte : tous les 6 – 12 mois

Des hospitalisations sont parfois nécessaires pour adapter le traitement, dépister des complications et reprendre l'éducation du patient.

- Le contenu des consultations :
 - Chez l'enfant et l'adolescent:[19]
- Poids, taille, IMC :
 - recherche d'une accélération de la vitesse de croissance (excès d'androgènes) ou d'un ralentissement (surdosage en hydrocortisone) ;
 - recherche d'un excès pondéral, fréquent chez les enfants recevant de fortes doses de glucocorticoïdes.
- Recherche d'une hypertension artérielle.
- Stade pubertaire.
- Aspect des organes génitaux externes, palpation testiculaire à la recherche d'inclusions
- Recherche de signes d'imprégnation pouvant traduire un surdosage en hydrocortisone (vergetures, érythrose, surcharge pondérale, ralentissement de la vitesse de croissance) et des signes d'excès en fludrocortisone (hypertension artérielle).

II. COMPLICATIONS :

Malgré une thérapie de substitution adéquate, le contrôle de l'hyperplasie congénitale de la surrénale est souvent difficile et les patients sont à risque de développer en tandem hypercorticisme iatrogène et / ou hyper androgénie, qui sont à l'origine des différentes complications de la maladie : Diminution du pronostic de taille, Risque de puberté précoce centrale et pseudo-puberté précoce, l'obésité, l'hyperinsulinisme, hirsutisme, Virilisation, syndrome des ovaires poly kystiques, la faible fertilité, et les problèmes d'identification psychosexuel.

Les principales complications rencontrées dans notre série sont :

- Décompensation aiguë d'insuffisance surrénalienne
- Diagnostic tardif après déclaration de sexe masculin de nouveau-né 46 XX
- Puberté précoce
- Petite taille
- Obésité et surpoids
- Hyper androgénie
- Aménorrhée
- complications de la chirurgie des organes génitaux
- complications psychologiques

1- Décompensation aiguë avec insuffisance surrénale aiguë :[19][21]

La décompensation aiguë de l'insuffisance surrénalienne a été rencontrée chez 62% des patients, selon l'étude portée au service d'endocrinologie pédiatrique.

Dans notre série de cas, la décompensation n'a été retrouvée chez aucun de nos patients.

Il s'agit d'une urgence absolue car le pronostic vital est en jeu et nécessite un traitement spécifique.

a. Circonstances de survenue

- Décompensation à l'occasion d'un stress : pathologie aiguë, hyperthermie, intervention chirurgicale, accident traumatique, choc psychologique.
- Arrêt du traitement : troubles digestifs, vomissements, arrêt volontaire, oubli.

b. Clinique

- Déshydratation extracellulaire sévère avec pli cutané, perte de poids, collapsus cardio-vasculaire.
- Hypotension artérielle.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales avec parfois tableau pseudo-chirurgical.
- Hyperthermie, d'origine centrale ou liée à une infection surajoutée (qui peut être le facteur déclenchant).
- Polypnée.
- Douleurs musculaires diffuses.
- Troubles neuropsychiques : convulsions, confusion, obnubilation, coma.

c. Bilan paraclinique

- Hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique.
- Signes biologiques de déshydratation et d'hémoconcentration (hypernatrémie, augmentation de l'hématocrite, hyperprotidémie), insuffisance rénale fonctionnelle.
- 17-hydroxyprogestérone et rénine augmentées.
- Natriurèse normale ou augmentée, inadaptée à la natrémie ; kaliurèse basse.
- Signes ECG de l'hyperkaliémie.

d. Prise en charge :

C'est une urgence extrême. Le traitement est débuté dès que le diagnostic est évoqué, si possible après avoir prélevé un tube de sang pour le dosage du cortisol (si le diagnostic n'était pas connu).

Au domicile du patient

Administration de 100 mg d'hydrocortisone IM ou IV (un patient dont l'insuffisance surrénale est connue doit disposer chez lui de plusieurs ampoules gardées à 4 °C).

Transport médicalisé en milieu hospitalier.

À l'hôpital

Transfert en urgence en réanimation.

La rééquilibration hydro électrolytique est la suivante :

- L'urgence est de rétablir le stock hydrosodé pour lutter contre l'hypovolémie ;

- Au début, l'adjonction de glucose permet de corriger l'hypoglycémie :
- On peut débiter par 500 cc de Plasmion en moins de 30 min, en cas de collapsus, puis 1000 cc de G5 avec 9 g de NaCl par litre, 1 litre en 1 heure, puis 4 litres de sérum physiologique sur le reste des 24 heures (à adapter si besoin à la clinique) ;
- pas de potassium en raison de l'hyperkaliémie.

L'hormonothérapie substitutive est la suivante :

- Hydrocortisone par voie IV : après une dose initiale de 100 à 200 mg,
- On poursuit par 50 à 100 mg IV toutes les 6 à 8 heures, ou 200 mg en IV continue sur 24h à la seringue électrique autopousseuse (SAP) ;
- Le lendemain, la dose est réduite de moitié et la décroissance est poursuivie pour arriver en 4 à 5 jours à la dose de 20 mg per os.

Les minéralocorticoïdes ne sont pas nécessaires à la phase aiguë car le cortisol a un effet minéralocorticoïde suffisant aux doses employées pendant les 24 premières heures, et le rétablissement du stock sodé se fait par apport de sérum physiologique. Rapidement, on ajoutera de la 9-alpha-fludrocortisone (Florinef) per os, 100 à 150 µg/24 h.

En parallèle, on va rechercher et traiter le facteur déclenchant.

La surveillance concerne les points suivants :

- FC (fréquence cardiaque), TA, température, conscience, diurèse ;
- refaire un ionogramme de sang après 4 à 6 heures ;
- ECG en cas d'hyperkaliémie importante.

e. Prévention :

- Explication précise de la pathologie, des circonstances de décompensation et des risques en cas de stress, à l'importance de l'observance.

- Adaptation des doses de traitement en cas de stress :

- Situations à risque :

- syndrome fébrile (température supérieure à 38 °C),
- infection,
- troubles digestifs,
- vomissements répétés,
- diarrhée,
- accidents (fracture),
- intervention chirurgicale,
- extraction dentaire,
- vaccination,

L'effort intellectuel et la pratique sportive courante ne constituent pas des situations à risque.

- Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone en cas de stress.
- La dose de fludrocortisone ne sera augmentée qu'en cas de décompensation hydro-électrolytique (à surveiller en cas de diarrhée).
- Si la prise orale est impossible, administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intramusculaire 20 mg/m².
- Discuter une hospitalisation si le stress est important ou la prise orale des traitements impossible.
 - Contre-indication à la prise de médicaments responsables de pertes hydro sodées (diurétiques, laxatifs en particulier).
 - Port d'une carte d'insuffisant surrénalien en indiquant la conduite à tenir en cas de décompensation aiguë.

2 . Diagnostic tardif après déclaration de sexe masculin de nouveau-né 46 XX

a Définition :

Il s'agit d'un état intersexué assez rare, cependant, il reste le plus fréquent des ambiguïtés sexuelles [22].

L'identification d'une masculinisation des organes génitaux externes chez une patiente XX avec des organes génitaux internes féminins permet de parler de développement sexuel différent XX, au par avant appelé hermaphrodisme féminin.

Chez la fille, ces blocs peuvent s'exprimer sous différentes présentations cliniques : formes dites classiques avec virilisation et perte de sel, formes virilisantes pures et formes à révélation tardive [23].

Elle représente 90 % des cas de PHF [24], c'est la seconde endocrinopathie congénitale par sa fréquence.

L'absence de cette enzyme entraîne dès la période foetale une accumulation de la progestérone et de la 17-OH progestérone et une diminution de la synthèse de l'aldostérone et du cortisol.

b Physiopathologie :

L'accumulation de la 17 hydroxyprogestérone entraîne une conversion excessive de ce stéroïde en androgènes surrénaliens. L'excès de synthèse des androgènes surrénaliens conduit donc à une virilisation des organes génitaux externes du fœtus fille. Cette virilisation est d'ampleur variable mais peut aller jusqu'à l'ambiguïté sexuelle complète dans certains cas. Par ailleurs, le défaut d'aldostérone peut provoquer dans les jours qui suivent un syndrome de perte de sel conduisant à la mort de l'enfant.

Ce déficit enzymatique entraîne :

– une accumulation des androgènes surrénaliens en amont du bloc, responsables de la virilisation et des troubles des cycles menstruels rencontrés dans les formes à révélation tardive et même au cours des formes traitées depuis l'enfance .

La dystrophie ovarienne poly kystique chez les patientes présentant une DSD XX fait souvent partie du tableau clinique et biologique, c'est dans les formes à révélation tardive qu'elle a été le plus décrite [25].

Le mécanisme de la dystrophie ovarienne au cours des DSD XX est en grande partie du à l'hyper-androgénie dont l'origine est surrénalienne.

Les androgènes dont la sécrétion est difficile à contrôler par le traitement glucocorticoïde qu'on prescrit pour freiner la sécrétion d'ACTH, sont aromatisés en estrogènes.

Ces derniers exercent un rétrocontrôle permanent sur l'axe gonadotrope, aboutissant à une anomalie du rythme et de l'amplitude de la GnRH et à une altération du rapport LH/FSH [4].

c. Clinique :

Dans sa forme virilisante pure, le diagnostic est souvent fait chez la fille dès la naissance. Parfois les manifestations cliniques, moins marquées, font que le diagnostic n'est évoqué que plus tard dans l'enfance.

L'imprégnation androgénique in utéro peut être responsable de malformations des organes génitaux externes.

L'HSC dans sa forme à révélation tardive peut se présenter cliniquement comme un syndrome des ovaires poly kystiques [26] [27].

En effet, il existe dans les deux pathologies une hyperandrogénie, qui est d'origine surrénalienne dans les HCS, alors qu'elle est d'origine ovarienne dans les ovaires poly kystiques [28].

d. Biologie :

Si le dosage des gonadotrophines de base ou après stimulation par la gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ne permet pas d'orienter le diagnostic étiologique [29], le taux de base de la 17 OHP plasmatique apparaît un bon test de dépistage, à la condition qu'il soit fait entre 8 h et 9 h du matin et en début de phase folliculaire [30].

Nous rapportons 2 cas de 2 patients avec la forme virilisante pure à un stade de Prader à 5 élevé garçons ;

- Patient observation (3) : fille élevé garçon ; diagnostiqué à l'âge de 2 ans et qui se complique plus tard de métrorragie dans un contexte de pseudo puberté précoce hétérosexuelle à l'âge de 5ans

- Patient observation (5) : fille élevé garçon diagnostiqué à l'âge de 11 ans par des métrorragie dans un contexte de puberté.

Et 2 autres cas de 2 filles:

- Patiente observation (1) : diagnostiqué à l'âge de 1 an par bourgeon génital et virilisation des organes génitaux externe ; et qui présente actuellement des ovaires poly kystique et un hirsutisme.

- Patiente observation (2) : diagnostiqué à la naissance par ambigüité sexuelle et un abouchement urètro-vaginal.

PRADER a établi 4 types cliniques schématiques en fonction du degré de l'hyper-androgénie.

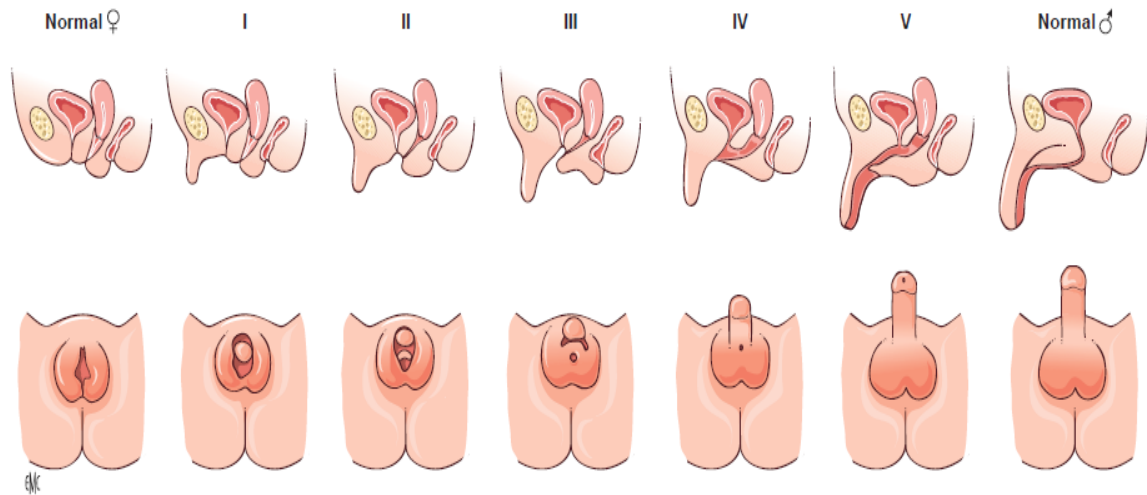


Figure 15 : Stade de prader : stade de virilisation pour la fille

e. Les risques :

Le risque est la déclaration, à la naissance, d'un enfant de sexe masculin.

Dans ce type d'hyper-androgénie, les structures müllériennes sont toujours normales, la régression des canaux wolffiens est complète. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer ce paradoxe, l'hyper androgénie foetale survient alors que les voies génitales internes sont déjà différenciées.

La concentration locale en androgènes est insuffisante pour stimuler le développement des canaux de Wolff, l'action virilisante des androgènes surrénaliens est trop faible. Seul le tiers inférieur du vagin présente des anomalies ; il est établi que l'abouchement vaginal dans l'urètre vertical est d'autant plus haut et distant du périnée que l'imprégnation androgénique a été plus intense.

Il faut noter que le bloc enzymatique en 11-hydroxylase se caractérise cliniquement par l'association d'une masculinisation tardive à une hypertension artérielle, ce qui est due

à l'excès de la désoxycorticostérone ; cette hypertension n'apparaît jamais avant l'âge de trois ans [24].

De plus, les DSD XX quelle que soit leur forme de révélation et même lorsqu'elles sont correctement traitées dès la naissance, s'accompagnent le plus souvent de dystrophie ovarienne [31].

f. Traitement :

la prise en charge associe un traitement médicale, un traitement chirurgicale,

La démarche médicale à suivre devant une DSD XX est en fonction de l'âge, le traitement glucocorticoïde à dose frénatrice est toujours indiqué [32]

A un jeune enfant, le traitement doit être précoce pour permettre une croissance et une puberté normales. L'hormone glucocorticoïde supplée l'insuffisance cortisolique et, freinant l'ACTH endogène, diminue l'hyperplasie surrénalienne productrice d'androgènes, l'hypophyse retrouve son rétro-contrôle.

Chez l'enfant, la majorité des auteurs utilisent l'hormone physiologique : l'hydrocortisone à des doses modérées : 10 mg par jour avant 2 ans, 20 mg par jour entre 2 et 6 ans, 30 mg par jour au-delà.

Chez l'adulte, l'adaptation du traitement est plus facile car il suffit de freiner la sécrétion d'ACTH par une dose modérée d'hydrocortisone (30 mg par jour) ou de dexaméthasone (0,5 à 1 mg par jour) [32]. On insiste sur le bénéfice d'un traitement vespéral à vie.

Dans les formes avec perte de sel, en cas de déshydratation aiguë, il faut rétablir l'équilibre hydro-électrolytique ; si la cortisone intramusculaire (5mg/kg/jour) est insuffisante pour maîtriser la fuite sodée, il faut y ajouter un minéralocorticoïde dont la posologie est progressivement dégressive en maintenant une surveillance régulière.

Quant à l'anomalie des organes génitaux externes, le geste chirurgical doit être précoce [32].

Il peut s'agir de :

- la clitoridoplastie : elle doit permettre la réduction de l'hypertrophie clitoridienne tout en préservant la sensibilité et les possibilités théoriques d'érection.

La conservation totale avec réduction apparente par enfouissement et plicature sous pubienne du tissu érectile (intervention de Pellerin) a été abandonnée au profit d'une réduction vraie par exérèse partielle de la portion accolée des corps caverneux avec conservation et réimplantation du gland (intervention de Spence et Allen)

Il reste la technique décrite par Mollard qui respecte le pédicule vasculo-nerveux dorsal du gland et la bandelette muqueuse sous-clitoridienne.

- La vaginoplastie : elle doit reconstituer un orifice vaginal distinct et séparé du méat urétral par une cloison muqueuse.

- La vulvoplastie : reconstitue les grandes lèvres par translation des bourrelets génitaux. Les petites lèvres souvent absentes dans le DSD XX peuvent être recrées à partir de l'excès du fourreau cutané clitoridien (nymphoplastie).

Le DSD XX reste une simple anomalie anatomique des organes génitaux externes aisément et complètement réparable par l'endocrinologie et la chirurgie plastique.

Le diagnostic doit être précoce pour permettre une croissance normale, une puberté féminine et une fertilité satisfaisante.

3. Puberté précoce :

a. Définition :

La puberté précoce est définie par l'apparition de signes pubertaires avant 8 ans chez la fille, avant 9 ans et demi chez le garçon.

Elle s'accompagne d'une accélération de la vitesse de croissance staturale et d'une avance de la maturation osseuse.

La puberté précoce peut avoir plusieurs origines : « centrale » quand elle est due à une activation précoce de l'hypothalamus, et « périphérique » quand elle est indépendante des gonadotrophines.

L'estimation du stade pubertaire est une étape essentielle de l'approche diagnostique : pendant des années, nous nous sommes référés aux stades de Tanner, bien codifiés (tableau 1)

Pour des générations de pédiatres endocrinologues, les stades de Tanner ont fait référence.

b. Classification de Tanner :

Elle évalue l'acquisition des caractères sexuels secondaires :

Paramètres de cette classification :

- Développement mammaire chez la fille (S) ;
- Développement des organes génitaux externes chez le garçon (G) ;
- Pilosité pubienne (P).

Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte), permettant d'évaluer le niveau pubertaire lors de l'examen physique.

Développement mammaire	
S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	Glande mammaire dépassant la surface de l'aréole
S4	Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5	Aspect adulte
Développement des OGE du garçon	
G1	Testicules et verge de taille infantile
G2	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 mL
G3	Augmentation du volume testiculaire de 6 à 12 mL et accroissement de la verge
G4	Augmentation du volume testiculaire de 12 à 16 mL et accroissement de la verge
G5	Aspect adulte
Pilosité pubienne	
P1	Absence de pilosité
P2	Quelques poils sur le pubis
P3	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
P4	Pilosité pubienne fournie
P5	Aspect adulte (triangulaire chez la femme, losangique chez l'homme)

Tableau 1 : Classification de Tanner évaluant l'acquisition des caractères sexuelles secondaires

	Femme			Homme		
I					mL ③	cm ≤2.5
II					④	2.5-3.2
III					⑩	3.6
IV					⑯	4.1-4.5
V					⑳	>4.5

CC-BY-SA WMS M. Komorniczak

Tableau 2 : Classification Tanner

Classiquement, dans l'hyperplasie congénitales des surrénales, la puberté précoce est périphérique. Chez quelques patients on peut observer plutôt une puberté précoce centrale.

En fait, c'est l'hyperandrogénie qui peut induire une puberté précoce vraie par «entraînement» de l'axe hypothalamo hypophysaire. [33]

c. Pseudo-puberté précoce[19]

Elle est liée à une exposition excessive aux androgènes surrénaliens insuffisamment freinés par un traitement mal conduit (traitement mal adapté ou mauvaise observance thérapeutique).

Clinique :

- Chez le garçon : développement excessif de la pilosité pubienne, augmentation de la taille de la verge alors que les testicules sont de taille pré-pubère, hyperpigmentation du scrotum ;
- Chez la fille : tableau de prémature pubarche avec augmentation de la pilosité pubienne sans développement mammaire, augmentation de la taille du clitoris ;
- Dans les deux sexes : accélération de la vitesse de croissance, développement musculaire excessif, acné du visage.

Bilan paraclinique :

- avance importante de la maturation osseuse (plus de 2 ans) ;
- augmentation des taux de testostérone, de 17-hydroxyprogestérone ;
- réponse de type pré-pubère au test au LHRH (absence d'élévation des gonadotrophines). Les modalités de réalisation de test sont détaillées en Annexes.

Conduite à tenir :

- réajuster les doses d'hydrocortisone (en fonction de la 17-hydroxyprogestérone) et éventuellement les doses de 9-alpha-fludrocortisone (en fonction de la rénine) ;

- surveillance paraclinique :

- vérifier la normalisation des taux de testostérone pour l'âge et pour le sexe,
- maintenir des taux de 17-hydroxyprogestérone dans les limite recherchées (entre 10 et 50 nmoles/L le matin à jeun),
- surveiller le ralentissement de la maturation osseuse,

- si besoin, introduction d'un traitement anti-androgène par acétate de cyprotérone 10 à 20 mg par jour sous surveillance du poids.

d. Puberté précoce centrale [19, 35,36,37]

La puberté précoce centrale consiste en une réactivation prématurée de l'activité pulsatile de la GnRh

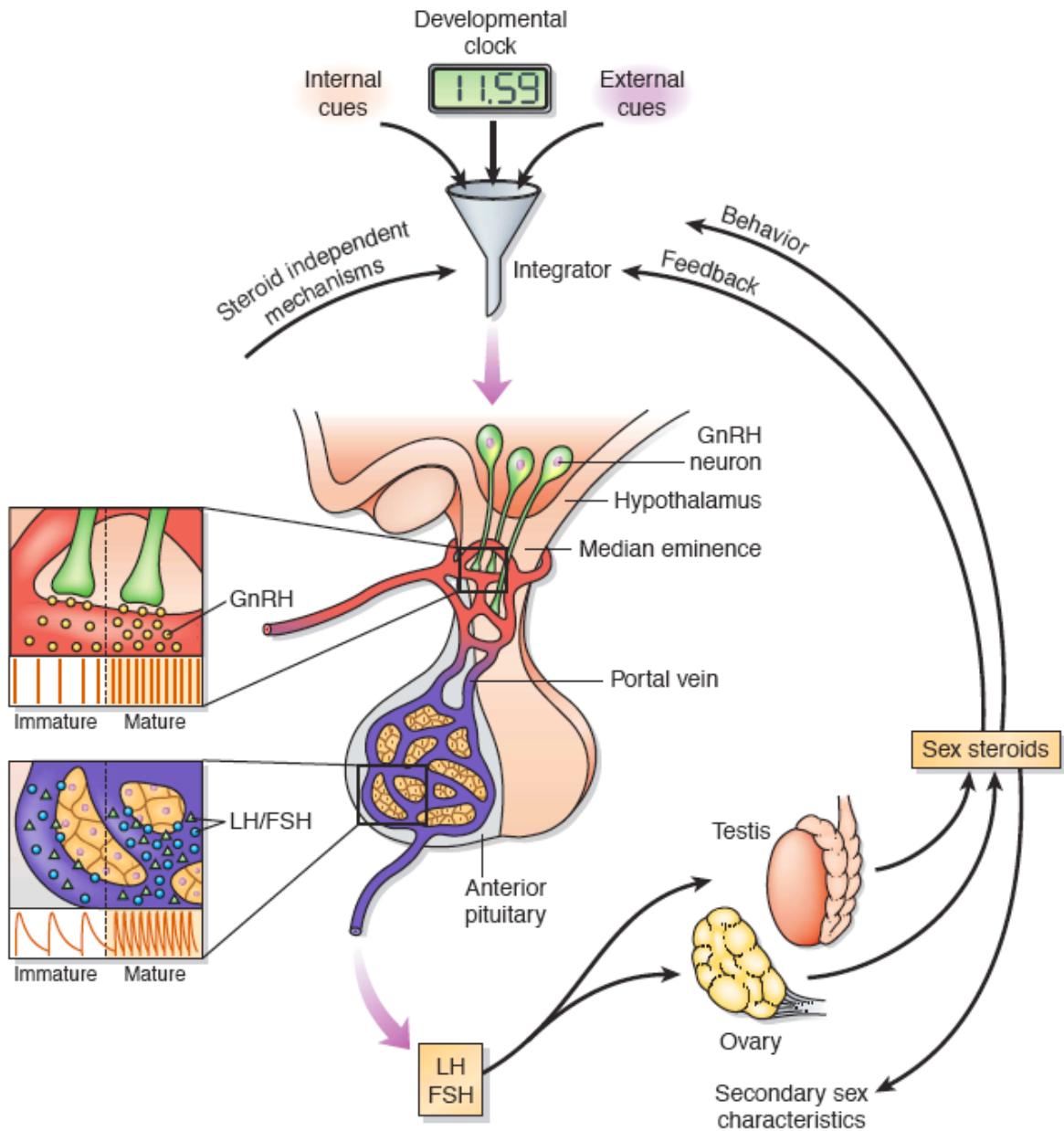


Figure 16 : mécanisme de la puberté précoce centrale

Elle peut apparaître entre 6 et 9 ans par levé de l'inhibition périphérique après un traitement tardif, une période de sous-dosage thérapeutique ou d'arrêt du traitement.

Bilan clinique :

- chez le garçon : développement excessif de la pilosité pubienne et axillaire, augmentation de la taille des testicules (volume > 4 mL ou longueur testiculaire $> 2,5$ cm) et de la verge > 6 cm ;
- chez la fille : poussée mammaire : prémature thélarche (conduite à tenir en annex), apparition d'une pilosité pubienne : prémature pubarche (conduite à tenir en anex) ;
- dans les deux sexes : accélération de la vitesse de croissance, avec souvent une avance staturale au moment du diagnostic, qui va de pair avec une avance de l'âge osseux.

Bilan paraclinique :

- avance importante de la maturation osseuse avec un âge osseux de plus de 11 ans chez les filles, 13 ans chez le garçon ;
- augmentation des taux de testostérone chez le garçon et des taux d'œstradiol chez la fille ;
- réponse de type pubère au test au LHRH (élévation des gonadotrophines) ;
- augmentation des taux de FSH et LH urinaires (rarement réalisés).

- échographie pelvienne :

Critères échographiques de début de puberté chez la fille :

	<u>Impubère</u>	<u>Pubère</u>
<u>Longueur utérus</u>	<u>< 30mm</u>	<u>> 30mm</u>
Ligne vacuité	Absente	Présente
<u>Longueur ovaires</u>	<u><25mm</u>	<u>>25mm</u>
<u>Rapport col/corps</u>	<u>col>corps</u>	<u>Corps>col</u>

Tableau 3 : Critères échographiques de début de puberté chez la fille

⇒ **Echographie pelvienne améliore le diagnostic de la puberté précoce centrale chez les filles entre 0 et 8 ans ; elle n'a aucune information utile chez les filles après 8 ans. [34]**

- Un diagnostic définitif de la puberté précoce centrale peut être confirmée par la mesure de la LH et de la FSH 30-60 minutes après stimulation par la gonadotrophine-releasing hormone (GnRH) à 100 mcg ou avec un analogue de la GnRH.
- Parce que la GnRH natif n'est plus disponible, la plupart des centres utilisent le leuprolide analogique (sous forme aqueuse) à une dose de 20 mcg / kg, jusqu'à un maximum de 500 mcg. Une augmentation des taux de FSH beaucoup plus importante que l'augmentation des taux de LH suggère que l'enfant est pré-pubère.
- Certaines études suggèrent que l'augmentation des taux de LH à plus de 8 UI / L est en faveur de diagnostic de la puberté précoce centrale, mais cela dépend de l'analyse spécifique LH utilisé.

- Une étude menée par Carel et al a déclaré que le niveau de pic de LH mesuré par l'ICMA qui définit la PPC s'élevait à 4,1 UI / L chez les garçons et 3,3 UI / L chez les filles.
- Une autre étude suggère que lorsque le niveau de base de LH est pré pubère, une augmentation des taux de LH à 5 UI / L ou plus après leuprolide est bien corrélée avec la progression des signes pubertaires au cours d'une période de 6 mois d'observation. Aucune augmentation de la LH et de FSH après la perfusion de GnRH ne suggère une pseudo puberté précoce. [38]

Conduite à tenir :

- vérifier les doses d'hydrocortisone et de 9-alpha-fludrocortisone et les adapter si besoin;
- traitement freinateur de la puberté par agonistes du GnRH par voie intramusculaire :
 - leucoproréline 11,25 mg toutes les 12 semaines ou 3,75 mg toutes les 4 semaines,
 - triptoréline 3,75 mg J0-J14-J28 puis toutes les 4 semaines,
- l'arrêt du traitement sera évalué par le clinicien, en fonction de l'âge du patient, de son développement pubertaire et de son âge osseux. Habituellement, le traitement est poursuivi jusqu'à un âge physiologique de puberté et/ou jusqu'à ce que l'âge osseux atteigne 12 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon.

Dans notre série, une puberté précoce était révélatrice de HCS chez 2 Patients et une s'en est compliquée plus tard.

Observations (1) : fille âgée de 17ans, puberté précoce à l'âge de 5ans et 6mois avec pilosité pubienne et poussée mammaire, et une ménarche à l'âge de 8ans.

On retiens le diagnostic d'une puberté précoce centrale, devant les signes cliniques en faveur ; prémature pubarche , devant les signes échographiques d'un utérus pubère et valeur de LH élevée .

Le test après stimulation GnRh n'a pas pu être réalisé par faute de moyen de la patiente.

Observation (3) : fille élevée garçon, âgé de 17ans, puberté précoce hétérosexuelle ; pilosité pubienne à l'âge de 2ans et métrorragie à l'âge de 8ans ; a bénéficié d'une hystérectomie et colpectomie à l'âge de 9ans.

Observations (4) : garçon âgé de 17ans, qui a été diagnostiqué à l'âge de 5ans par une pseudo-puberté précoce hétérosexuelle.

4. Réduction du pronostic de la taille : petite taille finale :

a. Définition du retard statural :

➤ Définition

- retard statural si taille à -2 DS (retard statural sévère si taille à -4 DS).

➤ Indication à explorer un retard statural

- taille -2 DS
- taille à -1,5 DS de la taille cible
- ralentissement de la VC (cassure ou infléchissement)

➤ La taille cible :

La taille cible génétique est la taille que le patient devrait avoir si n'intervenaient que des facteurs génétiques.

Elle est calculée selon la formule [39]

Taille cible (cm) = taille père (cm) + taille mère (cm) + 13 si garçon (-13 si fille)/2.

Ce calcul doit être interprété avec précaution: il donne un ordre de grandeur et pas une valeur précise; il est ininterprétable si la taille des deux parents est trop différente; il ne doit pas être confondu avec une taille prédictive, prenant en compte d'autres données telles que le stade pubertaire et l'âge osseux.

b. La croissance staturale :

La croissance normale se déroule en 3 phases. Elle nécessite un système endocrinien normal (hormone de croissance, Insulin-like growth Factor 1 (IGF1), stéroïdes sexuels, hormones thyroïdiennes), un squelette normal. Elle est contrôlée par des facteurs génétiques divers, et influencée par l'état nutritionnel et des facteurs

socio-environnementaux. Le niveau de taille est exprimé en déviation standard (DS) ou en percentiles, en références aux courbes de croissance d'enfants du même sexe de Sempé et Pédrón [40].

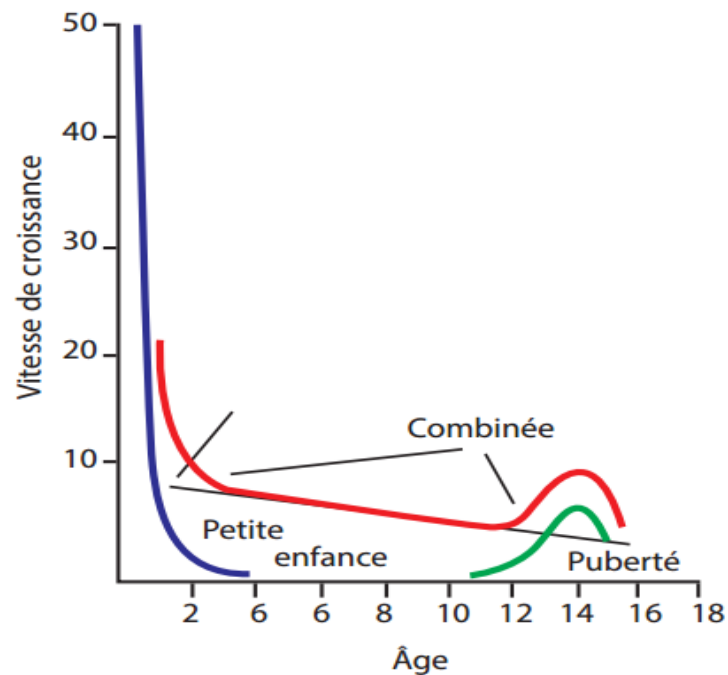


Tableau4 : Courbe de la vitesse de croissance Sempé et Pédrón

Un percentile donné est la limite en dessous de laquelle se trouve le pourcentage correspondant de la population normale (par exemple 3% des enfants ont une taille en dessous du 3ème percentile). Les tailles de 95 % des enfants bien portants sont entre -2 (proche du 3ème percentile) et +2 (proche du 97ème percentile) DS. Cela correspond à une taille adulte comprise entre 151 et 174 cm chez les filles et entre 163 et 187 cm chez les garçons.

Après la phase de croissance intra-utérine, la croissance staturale peut-être divisée en 3 phases individualisées par les courbes de vitesse de croissance.[41]

-De 0 à 4 ans : petite enfance (Infancy)

- phase de croissance rapide
- 1ère année environ 25 cm, soit 75 cm à 1 an
- 2ème année environ 10 cm, soit 85 cm à 2 ans
- 3ème année 8 cm, soit 93 cm à 3 ans
- importance des facteurs génétiques et nutritionnels
- mise sur le couloir génétique avec VC normale, ralentie ou accélérée

-De 4 ans à la période pubertaire : deuxième enfance (Childhood)

- ralentissement progressif de la vitesse de croissance à 5-6 cm/an
- importance des facteurs hormonaux : GH, cortisol et hormones thyroïdiennes

-Période pubertaire (Puberty)

- développement des caractères sexuels secondaires et pic de croissance pubertaire
- importance des stéroïdes sexuels

Chez la fille :

- l'accélération de la VC est associée ou précède les premiers signes pubertaires
- la VC atteint 8cm/an la deuxième année puis décroît
- gain pubertaire moyen de 20 à 25 cm (environ 12% de la taille adulte)
- après les premières règles, la fille grandit en moyenne de 7 cm
- taille adulte atteinte 4 ans après le début de la puberté

Chez le garçon :

- souvent ralentissement pré pubertaire de la VC puis accélération après ledémarrage pubertaire
- la VC atteint 9cm/an la deuxième année puis décroît
- gain pubertaire moyen de 25 cm à 30 cm (environ 14% de la taille adulte)
- taille adulte atteinte 5 ans après le début de la puberté

-La fin de la croissance :

- VC < 2 cm/an et âge osseux > 15 ans chez la fille et 16 ans chez le garçon
- le pic de croissance plus tardif et plus ample chez le garçon explique une différence
- de taille adulte de 13 cm par rapport aux filles
- selon les courbes de Sempé, la taille moyenne est de 162 cm chez la fille et 173 cm chez le garçon.
- Selon des données de 2004 sur des enfants nés en 1985, la taille moyenne est de

163,8 cm chez la fille et 177,7 cm chez le garçon ce qui traduit l'accroissement séculaire de la taille.

c. Paraclinique

- Age osseux (systématique) :

La réalisation d'un âge osseux doit être systématique, permettant d'évaluer la maturation globale de l'organisme. Elle utilise une radiographie de la main et du poignet gauches de face, lue par un radiologue entraîné en utilisant l'atlas de Greulich et Pyle [42].

Le début de la puberté se situe pour un âge osseux proche de 11 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon, correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce. L'âge osseux permet d'approcher la fraction de sa taille adulte qu'un enfant a déjà prise, et donc sa potentialité de croissance résiduelle jusqu'à la taille adulte. La prédiction de taille adulte se calcule, pour un enfant donné, à partir de sa taille actuelle et de son âge osseux, la méthode la plus communément utilisée étant celle de Bayley et Pinneau [43].

Cependant, il y a une marge d'erreur entre la taille prédite et la taille finale, d'autant plus grande que l'enfant est plus jeune et la différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique plus grande.

Chez les patients présentant une HCS l'âge osseux est souvent avancé à l'enfance.

d. Pronostic de taille

Le pronostic de taille finale chez ces patients peut être, parfois, un enjeu difficile à assurer et doit faire l'objet d'une attention particulière par le clinicien pouvant faire appel à des compléments thérapeutiques indispensables au traitement classique par glucocorticoïdes.

L'excès d'androgènes surrénaliens entraîne une fusion précoce des cartilages de conjugaison et une taille finale inférieure à celle attendue.

Le traitement par glucocorticoïdes utilisés chez les patients présentant une hyperplasie congénitale des surrénales peut impacter sur leur taille finale, ils atteignent souvent une taille finale réduite par rapport à la taille cible des parents. [44]

Une méta analyse a été conduite afin de définir dans quelle mesure la taille finale était perturbée et quelle était la distribution moyenne des patients atteints d'hyperplasie congénitale de la surrénale [44] [45].

La taille finale estimée en déviation standard (DS) était de -1,38 DS par rapport à la population générale et de -1,03 DS par rapport à la taille cible parentale des patients.

Des études rétrospectives ont montré que la taille adulte des patients traités est indépendante du degrés de contrôle hormonal, ce qui suggère que aussi bien l'hyperandrogénie que l'hypercorticisme contribuent à la petite taille finale. [46] [47] [48]

Une autre étude récente a recommandé que la dose quotidienne de l'hydrocortisone chez les patients souffrant de la forme classique de l'hyperplasie congénitale des surrénales ne doit pas dépasser 17mg/m² pour maximiser la croissance pubertaire [49].

De nombreux facteurs peuvent perturber la taille finale, tels que : [50]

- L'âge au diagnostic [44] ; un diagnostic précoce et l'initiation d'un traitement d'hydrocortisone a été associé à des résultats favorables.
 - la dose cumulée d'hydrocortisone
 - l'observance thérapeutique des patients
 - la forme de l'hyperplasie congénitale de la surrénale
- prise en charge :
 - bon équilibre du traitement glucocorticoïde
 - suivi de l'observance thérapeutique
 - suivi précis des taux d'androgènes, de l'âge osseux
 - prise en charge rapide d'une puberté précoce débutante par traitement freinateur

Une étude récente turque a été faite, pour évaluer l'effet de l'analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) sur la croissance chez les enfants atteints d'hyperplasie congénitales des surrénales.

Douze enfants atteints d'HCS ont été inclus dans une étude de suivi. Huit patients ont subi le test de stimulation GnRH. Le traitement par GnRH a été administré à 3,75 mg⁴ semaines; La dose a dû être augmentée à 7,5 mg chez trois patients. L'âge osseux, les vitesses de croissance et l'indice de masse corporelle des patients ont été surveillés pendant le traitement.

Cette étude a conclu que le traitement par GnRH doit être envisagé pour augmenter la croissance linéaire et diminuer la progression de l'âge osseux chez les enfants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales compliquée par une PPC, en particulier chez les enfants qui n'ont pas d'âge osseux extrêmement avancé pour l'âge chronologique.[51]

Le rôle du surdosage en HC sur la taille finale a été montré dans plusieurs études [52,53] et en particulier pour des doses supérieures à 30 mg/m²/j ; la vitesse de croissance semblant être normale pour des doses de 10 à 15 mg/m²/j [54].

D'autres études ne montrent pas de corrélation [55,56]. L'altération de la vitesse de croissance est plus marquée dans la première année de vie et la puberté, [56,57] ces périodes où les doses d'HC sont souvent supérieures à 15 mg/m²/j surtout dans la période néonatale.

Pour certains auteurs, le diagnostic précoce (avant 1 an) et des doses faibles d'HC dans la première année de vie sont un facteur de bon pronostic de taille finale [52,53].

Le pronostic semble meilleur pour les patients traités par fludrocortisone, ces derniers ont eu cependant une perte de sel permettant un diagnostic plus précoce [53,55].

Dans notre série, une petite taille finale a été retrouvée chez 3 Patients:

Observation (1) : fille âgée actuellement de 17ans qui présente une petite taille (142cm -4DS) malgré un diagnostic précoce à l'âge de 1an. Mais la patiente avait une mauvaise observance thérapeutique qui peut justifier la survenu de complications.

Observation (2) : fille âgée actuellement de 19 ans qui présente également une petite taille à 147 cm (-3,5DS) malgré un diagnostic à la naissance, mais chez qui on a réalisé une mauvaise observance thérapeutique, ce qui ne peut confirmer notre étude de littérature.

Observation (4) : garçon âgé actuellement de 17ans diagnostiqué à l'âge de 5ans, avec bonne observance thérapeutique et consultations régulières, âgé actuellement de 17ans avec une taille de 162cm (-2,5DS)

5. Surpoids/ obésité et syndrome métabolique:

Le morphotype de la fille normale évolue pendant la phase pubertaire. L'aspect gynoïde se précise en milieu de puberté avec une diminution du tour de taille et une augmentation du tour de hanche.

Lors des états d'hyperandrogénie, il s'agit d'une obésité androïde définie par le tour de taille ; un tour de taille > 80 cm chez la femme et > 94 cm chez l'homme.

L'importance de cette adiposité est un élément essentiel car elle prédispose au risque métabolique et vasculaire. Le rapport taille/hanche est un marqueur clinique de la sensibilité à l'insuline: un index T/H supérieur à 0,8 est un signe d'obésité androïde. Un des signes cliniques majeurs d'insulinorésistance est l'apparition d'un acanthosis nigricans des plis caractéristiques par son aspect« peau sale, brune et épaissie »[58]

Dans l'hyperplasie congénitale des surrénale, le traitement par glucocorticoïdes à long terme associé à une augmentation des androgènes peut entraîner des effets métaboliques indésirables. [59]

75% des enfants présentant un surdosage en glucocorticoïdes développent une obésité avant leur sixième année. [60]

Les facteurs qui peuvent contribuer à l'augmentation de l'indice de masse corporelle sont : [61]

- la dose d'hydrocortisone
- l'âge chronologique de diagnostic
- l'avance de maturation osseuse
- l'obésité parentale.

Par contre ; la taille et le poids à la naissance, la dose de fludrocortisone et les taux plasmatiques en leptine ne sont pas significativement associés à la survenue de l'obésité.

Dans une étude récente [62], il a été montré que l'IMC était plus élevé dans les deux sexes par rapport à la population contrôle.

Environ 41% des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales avait une obésité avec un IMC supérieur à 30 kg/m² et 37% étaient en surpoids avec un IMC compris entre 25 et 30 kg/m².

Après ajustement sur l'âge, la prévalence de l'obésité était de 37.1% chez les hommes et 52.2% chez les femmes atteints d'HCS.

Les patients porteurs de la mutation CYP21 sont à risque de développer une obésité, et donc un risque de développer un diabète, une hypertension artérielle et des complications cardiovasculaires [63]

Glucocorticoïdes la thérapie est connue pour prédisposer à un profil métabolique défavorable. Par conséquent, une étude a été faite qui s'est intéressé à la prévalence de l'obésité et le syndrome métabolique chez les jeunes patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales et de corrélérer cette prévalence avec le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales et de l'histoire de la famille.

Le syndrome métabolique et l'obésité ont été observés chez 12,1 et 30,3% des patients HCS, respectivement, tous deux étaient plus élevés que dans la population de référence.

Une histoire familiale positive de syndrome métabolique a été jugée plus fréquente chez les patients obèses par rapport aux patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales non obèses, et des résultats similaires ont été observés pour les contrôles.

Les patients atteints d'hyperplasie congénitales des surrénales ont présenté une plus forte prévalence de l'obésité et le syndrome métabolique, qui ne sont pas en corrélation avec le traitement par glucocorticoïdes.

Cette étude suggère que l'obésité et la prédisposition familiale sont des facteurs déterminants importants pour un profil métabolique défavorable chez les patients atteints d'hyperplasie congénitales des surrénales.[64]

Pour évaluer l'histoire naturelle et le calendrier de rebond d'adiposité chez les enfants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. Dans Une étude longitudinale mixte rétrospective, la taille et les changements dans la composition corporelle (IMC, le poids (kg) / taille² (m)), triceps et plis cutanés subscapulaires) ont été analysés dans 22 (14 filles, huit garçons) patients prépubères avec HCS pour lesquels des données anthropométriques continues étaient disponibles pour au moins sept ans.

Normalement les patients avec HCS ont augmenté de plus en plus leur IMC pendant toute l'enfance.

Le rebond d'adiposité a eu lieu, en moyenne, trois ans plus tôt que dans la population générale. Ces résultats suggèrent que, même si bien contrôlée en termes de processus de la maladie, les patients atteints d'HCS sont à risque d'obésité, qui peut avoir des implications importantes pour l'évolution de la fonction de reproduction (ovaires poly kystiques), le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires chez ces sujets.[65]

Donc dans le cadre de la prise en charge de l'obésité ; il faut encourager la pratique d'une activité physique régulière quasi quotidienne (30min par jour),et une enquête diététique par un relevé alimentaire et des conseils diététiques ; une alimentation saine et équilibrée, et optimiser au maximum le traitement par glucocorticoïdes doit être un effort de tous les jours. [66][67][68]

Tandis que la dysfonction métabolique était évidente chez les femmes obèses atteintes d'HCS [69]. Les études disponibles sur la sensibilité à l'insuline chez les femmes présentant des formes classiques d'HCS ont fourni des résultats incohérents.[70][71][72]

Dans notre série, l'obésité et le surpoids ont été retrouvés chez 2 de nos patients

Observation(1) : IMC 25kg/m²

Observation (2): IMC 32.17 kg/m²

6. Ostéoporose et ostéopénie :

Il est difficile de conclure à partir de l'ensemble des études sur la masse osseuse des patients présentant une hyperplasie congénitale des surrénales, en raison d'une part de caractère non homogène de ces études, et d'autre part de l'absence d'études à fort niveau de preuve scientifiques.

La diminution de la masse osseuse pourrait être expliquée par un surdosage en corticoïdes, aggravé par la suppression des androgènes et l'hypogonadisme

Cette diminution de la masse osseuse peut aboutir soit à une ostéopénie (T score entre -1,5 et - 2,5 DS) soit à une ostéoporose (T score < -2,5 DS)

Les patients atteints de la forme classique avec perte de sel représentent le groupe le plus à risque de diminution de la densité minérale osseuse en raison de la dose cumulée d'hydrocortisone qu'ils ont reçu et de l'usage éventuel d'un glucocorticoïde de longue durée d'action comme la dexaméthasone .

L'ostéoporose a été une préoccupation compréhensible pour les enfants et les patients adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales qui peuvent recevoir ou ont reçu des doses supraphysiologiques de glucocorticoïdes. Certains rapports antérieurs sur la densité minérale osseuse (DMO) chez les patients adultes atteints d'HCS n'ont montré aucune différence significative dans la DMO entre les patients atteints d'HCS et les témoins, mais d'autres ont trouvé une DMO inférieure chez les patients souffrant d'HCS.

Dans les rapports documentant la réduction de la DMO, ce résultat a été attribué à un effet accumulé de l'exposition prolongée à des glucocorticoïdes en excès pendant la petite enfance et l'enfance. Récemment un essai a été fait pour établir le rôle de la dose cumulative totale de glucocorticoïdes sur la DMO.

Dans cet essai il a été établi pour la première fois qu'il y avait une relation négative entre la dose cumulée totale de glucocorticoïdes et la DMO lombaire et fémorale. Les femmes pourraient bénéficier de l'effet conservateur des œstrogènes par rapport aux hommes. L'IMC (indice de masse corporelle) semble également protéger les patients contre la perte osseuse. À la lumière de cela, les médecins doivent garder à l'esprit les conséquences potentielles des glucocorticoïdes sur l'os et donc ajuster le traitement et améliorer la surveillance clinique et biologique de la petite enfance. En outre, les mesures préventives contre l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes doivent être discutées dès le début du traitement par les glucocorticoïdes.[73]

La prévention du risque ostéoporotique par l'activité physique, la supplémentation en calcium et vitamine D doit être prise en considération.

Il semble donc important d'évaluer le retentissement osseux de la maladie, de préciser le risque fracturaire et les stratégies thérapeutiques.

Le suivi comporte une évaluation du métabolisme phosphocalcique, en accord avec les recommandations de la prise en charge de l'ostéoporose, et une surveillance de la densité minérale osseuse. [63]

➤ **Surveillance de la densité minérale osseuse**

Dans le cadre du traitement par glucocorticoïdes au long cours et de l'évaluation du risque fracturaire, on propose de faire l'exploration sur le rythme suivant :

- Chez l'enfant : densitométrie osseuse en fin de croissance ou avant si la radiographie standard ou le bilan phosphocalcique sont anormaux.

- Chez l'adulte :

Si la densité minérale osseuse adulte initiale était normale, tous les 5-10 ans chez les hommes et chez les femmes jusqu'à la ménopause:

- si ostéopénie : tous les 5ans,
- si ostéoporose : tous les 2 ans;

Chez les femmes ménopausées:

- en l'absence de THS, la densité minérale osseuse pourrait être répétée 2 à 5 ans après pour dépister une perte osseuse accélérée, comme chez les femmes ménopausées avec des facteurs de risque, puis tous les 5 à 10ans,
- en cas de THS, la densité minérale osseuse pourrait être vérifiée en fin de traitement.

➤ **Stratégie thérapeutique de prévention et de traitement**

Aucune étude d'intervention thérapeutique n'est disponible spécifiquement dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. À défaut, les recommandations se basent sur l'expérience de la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique.

Réévaluer le traitement par hydrocortisone et le cas échéant du traitement œstrogénostatif.

S'assurer d'un apport calcique suffisant : (si possible alimentaire sinon médicamenteux)

- 700-900 mg/j chez l'enfant en fonction de l'âge;
- entre 1 200-1 500 mg/j chez les adolescents;
- 1 000-1 500 mg/j chez les adultes;
- 1 500 mg/j dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique;
- en vérifiant l'absence d'hypercalciurie.

S'assurer d'un apport vitaminique D, 400 à 800 UI/j ou 1 ampoule à 100 000 unités l'hiver, pour la prévention de l'ostéoporose cortisonique (cibler des concentrations sériques de 25 OH vit D autour de 30ng/ml).

Dans notre série, l'ostéoporose n'a été évaluée que chez une seule patiente ,

Observation (1) : l'ODM est revenu normal.

7. Complications gonadiques

a. Chez la fille

Dans notre série, l'hyper androgénie a été retrouvée chez 2 patientes, troubles de cycle chez 2 patientes, syndrome des ovaires poly kystiques chez une patiente.

➤ **Hyperandrogénie :**

C'est un désordre hormonal complexe marqué par une production excessive d'androgènes associée comme conséquence à un syndrome métabolique.

Les manifestations cliniques à l'adolescence associent à divers degrés un hirsutisme, un trouble du cycle menstruel et/ou une prise de poids qui vont évoluer en l'absence de prise en charge vers un trouble de l'ovulation et une hypofertilité associée à un syndrome métabolique avec risque de dyslipémie, d'hypertension artérielle et de diabète de type 2.

L'hirsutisme est défini par la présence d'une pilosité dure et pigmentée dans des territoires masculins (lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, ligne blanche, creux inguinaux, face interne et postérieure des cuisses)

Le score de Ferriman et Gallwey modifié évalue cette pilosité, cotée de 0 à 4, sur neuf zones du corps (figure 17).










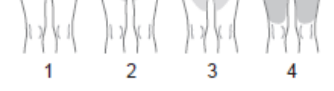




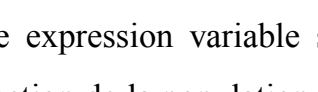
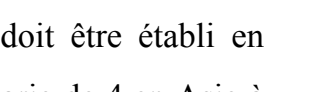
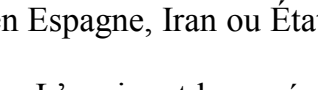
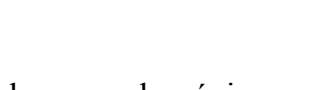
	Lèvre supérieure	1	Quelques poils sur le bord externe	
		2	Une petite moustache sur le bord externe	
		3	Une moustache s'étendant sur la moitié externe	
		4	moustache complète	
	Menton	1	Quelques poils disséminés	
		2	Poils disséminés avec des zones de concentration	
		3/4	Barbe légère ou importante	
	Poitrine	1	Quelques poils périaréolaires	
		2	Avec quelques poils médians en plus	
		3	Les trois quarts de la surface sont recouverts	
		4	Pilosité recouvrant toute la poitrine	
	Partie supérieure du dos	1	Quelques poils disséminés	
		2	Un peu plus mais encore disséminés	
		3/4	Recouvrant complètement la moitié supérieure du dos, toison légère ou épaisse	
	Moitié inférieure du dos	1	Touffe de poils sacrés	
		2	La même extension latérale	
		3	Les trois quarts de la surface sont recouverts	
		4	Pilosité diffuse sur toute la surface	
	Moitié supérieure de l'abdomen	1	Quelques poils médians	
		2	Plus fournis et toujours médians	
		3/4	Partie supérieure complètement recouverte	
	Moitié inférieure de l'abdomen	1	Quelques poils médians	
		2	Une raie médiane de poils (trainée)	
		3	Une bande médiane de poils	
		4	Pilosité en losange	
	Bras cuisses Jambes	1	Pilosité clairsemée ne touchant pas plus du quart de la surface du segment de membre	
		2	Un peu clairsemée : la couverture reste incomplète	
		3/4	Couverture complète légère ou dense	
	Avant-bras	1	Couverture complète de la postérieure	
		2	Pilosité légère	
		3/4	Pilosité dense	

Figure 17 : scores de ferriman et gallway

Fréquemment, une valeur de ce score >6 signe l'hirsutisme [74] mais la pilosité ayant une expression variable selon les ethnies, le seuil de définition doit être établi en fonction de la population à laquelle il est appliqué. Ainsi, ce seuil varie de 4 en Asie à 8 en Espagne, Iran ou États-Unis [74,75].

L'ovaire et la surrénale sécrètent des androgènes, l'origine des hyper androgénies péri-pubertaires est de loin dominée par l'hyper androgénie fonctionnelle ovarienne associée à divers degrés à un hyperinsulinisme.

➤ **Troubles du cycle**

- Secondaires à l'action de l'hyper androgénie biologique sur la fonction gonadotrope.
- Conséquences cliniques :
 - dysovulation ou anovulation ;
 - oligospermoménorrhée voire aménorrhée primaire ou secondaire.
- Traitement

Théoriquement, pour lutter contre les signes d'hyperandrogénie, deux possibilités existent :

freiner la production excessive d'androgènes par la surrénale par des glucocorticoïdes ou bien empêcher l'action de ces androgènes au niveau de leur récepteurs par des antiandrogènes[76].

Le traitement comporte le traitement étiologique spécifique de l'hyperplasie congénitale des surrénales par hydrocortisone ou dexaméthasone et la prise en charge médicamenteuse par pilule estroprogestative et des anti-androgènes accompagné d'un traitement cosmétique.

Pilule estroprogestative :

En présence d'hyperandrogénie modérée et surtout en cas d'acné, en l'absence de contre-indications et, en particulier, de facteurs de risques personnels et familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, une pilule estroprogestative peut être proposée, parfois en association à un traitement antiandrogénique. En effet, par leur action antigonadotrope, les estroprogestatifs freinent la sécrétion des androgènes ovariens dépendants de la LH.

Anti androgènes :

Le plus efficace est l'acétate de cyprotérone (Androcur*). Il s'agit d'un progestatif de synthèse au très fort pouvoir anti-gonadotrope et anti-androgène. Son effet est double. D'une part, il possède une action centrale en freinant la sécrétion de la FSH et de la LH, bloquant ainsi les fonctions endocrine et exocrine ovariennes, et induit une baisse des concentrations de testostérone et de delta-androstènedione [77]

Il a pour indication, dans son AMM, l'hirsutisme sévère de la femme. Le schéma classique d'administration est de 50 mg par jour d'Androcur* (1 cp) associé à du 17b-oestradiol per os (par exemple Provames* 2 mg) ou, en cas de risque métabolique ou vasculaire, en gel ou en patch (1 à 2 mg/j) pendant 20 jours sur 28, correspondant à un schéma de type freinage-substitution.

Cette association est anti-gonadotrope et donc contraceptive dès le premier mois de prise même si, d'après les mentions légales, l'action contraceptive n'existe qu'à partir du 3^{ème} mois de traitement. Les patientes devront être informées du risque d'oligoménorrhée voire d'aménorrhée sous-acétate de cyprotérone.

Une surveillance du bilan hépatique et glucido-lipidique est nécessaire bien que les effets secondaires métaboliques soient très rares.

Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux. Il est largement utilisé en France et en Europe dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hirsutisme chez la femme.

Seules deux études contrôlées randomisées sur des effectifs modestes ont évalué comparativement l'efficacité du CPA, associé à un estrogène, et d'un glucocorticoïde.

Dans une de celles-ci, ayant inclus 30 patientes, le CPA associé au 17 β -œstradiol a montré une efficacité supérieure (amélioration dans 54 % des cas) sur le score de Ferriman et Gallwey par rapport à l'hydrocortisone (amélioration dans 24 % des cas) [78].

Dans la seconde étude randomisée ayant inclus 28 patientes, le CPA associé à l'éthinylestradiol(EE) a été comparé à la dexaméthasone [79].

Là encore, l'association EE-CPA était supérieure (amélioration dans 66 % des cas) sur l'hirsutisme par rapport à la dexaméthasone (31 % des cas). Le traitement des signes d'hyper androgénie de patientes présentant une FNC d'HCS repose donc sur l'utilisation du CPA associé au 17 β -estradiol en première intention, en l'absence de contre-indications.

Le traitement de l'hyper androgénie est fondé, outre l'activité physique et la diététique, sur l'emploi de progestifs antiandrogènes mais ceux-ci ne sont que partiellement efficaces sur l'hyperinsulinisme et la dyslipémie [80]. Actuellement la prévention du risque cardiovasculaire est une des priorités et une des bases de l'utilisation des traitements insulino sensibilisateurs [81,82].

➤ **Syndrome des ovaires polykystiques**

Sa physiopathologie est complexe. Il est principalement lié à une dysrégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes. Il en résulte une production excessive d'androgènes par les cellules thécales ovariennes sous l'influence de facteurs intra-ovariens [83]. Mais ce phénomène pourrait secondairement être majoré par des facteurs extra-ovariens tels que la Luteinizing hormone (LH), stimulant directement les cellules thécales, ou l'insuline qui contribueraient à entretenir le syndrome [84]. L'hypertonie de la sécrétion de la LH, parfois observée dans le SOPMK, résulterait d'une altération du rétrocontrôle négatif, probablement secondaire à l'action des androgènes en excès, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [85].

Il existe par ailleurs dans le SOPMK un excès de follicules en croissance et un défaut de sélection du follicule dominant qui se traduit respectivement par des ovaires d'aspect multifolliculaires en échographie et un trouble de l'ovulation pouvant être responsable d'une infertilité [86][87] [88][89][90]

Il semble y avoir une croissance continue des ovaires à travers l'enfance .37 Il y a une augmentation de la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) de l'enfance à l'adolescence: Dans une population de patients normale évaluée dans une étude rétrospective, l'augmentation a été de 6% à l'âge de 6 et 26% à l'âge de 15ans.[91] la plupart des femmes atteintes de SOPK ont développé le problème pendant l'enfance et la puberté. hGH joue un rôle certain dans la croissance de l'ovaire. Il semble également y avoir un lien étroit entre la taille et l'apparence des ovaires sur les changements échographiques et spécifiques des taux circulants d'œstrogènes.[92]

Nous rapportons le cas de la patiente :

Observation (1) : qui rapporte des signes d'hyper androgénie, un hirsutisme avec un score de 20 (ferriman gallwey) des ovaires poly kystiques sur l'échographie, probablement lié à la puberté précoce ; 12,4 % des patients après une premature pubarche ont un risque de syndrome des ovaires polykystiques [93]

➤ **Infertilité féminine**

La fertilité chez les femmes présentant une forme classique de l'hyperplasie congénitale de la surrénale est retrouvée diminuée dans toutes les études, surtout chez les femmes présentant une forme avec perte de sel. [94]

Cela est la conséquence de plusieurs facteurs, à la fois [95][96][97]

- biologiques (mauvais équilibre hormonal),
- mécaniques (en rapport avec les chirurgies de reconstruction),
- psychologiques et sexuels

❖ Mécanisme physiologique :[98]

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels et communs dans les deux formes de bloc en 21-hydroxylase.

Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyper androgénie surrénalienne et, d'autre part, de l'accumulation des substrats de l'enzyme que sont la progestérone et la 17-OHP.

Conséquences de l'hyper androgénie surrénalienne sur la fertilité féminine

L'excès d'androgènes surrénaliens va induire avant tout un déficit gonadotrope, d'autant plus profond que l'hyper androgénie est sévère.

En effet, au niveau hypothalamique, les androgènes convertis en oestrogènes vont induire un rétro contrôle négatif sur l'axe gonadotrope et donc une dysovulation, voire une anovulation, selon l'intensité de ce rétrocontrôle.

Une partie des androgènes surrénaliens en excès va diffuser au sein du parenchyme ovarien et seraient capables d'induire un trouble de la folliculogénèse, proche de celui observé dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK), en agissant localement sur des récepteurs aux androgènes au niveau des cellules de la granulosa.

Conséquences de l'excès de progestérone sur la fertilité féminine

La progestérone va agir à trois niveaux en activant de manière excessive et/ou prématurée les récepteurs à la progestérone :

- le premier niveau d'atteinte concerne l'axe gonadotrope.

En effet, ces dérivés progestatifs endogènes vont induire un rétrocontrôle négatif sur les neurones hypothalamiques à GnRH à l'origine d'une dysovulation « centrale ». Ce mécanisme d'infertilité est commun avec celui décrit par les androgènes. Il y a donc probablement un effet de potentialisation entre ces deux familles de stéroïdes à l'étage hypothalamo-hypophysaire ;

- le deuxième niveau d'atteinte concerne l'endomètre.

En effet, l'activation continue des récepteurs à la progestérone va freiner la croissance de l'endomètre normalement induite par les oestrogènes mais va aussi induire une avance de maturation endométriale délétère pour l'implantation d'un éventuel blastocyste (désynchronisation entre le « timing » de l'ovulation et l'ouverture de la fenêtre d'implantation) ;

- le troisième niveau d'atteinte concerne les glandes endocervicales.

Celles-ci vont sécréter de manière continue une glaire plus compacte et hostile à la migration, à la survie et à la capacitation des spermatozoïdes.

Les taux élevés de 17-OHP n'ont que peu d'effets sur la fertilité féminine puisque le pouvoir progestatif de ce composé ne serait que de 1 % par rapport à celui de la progestérone.

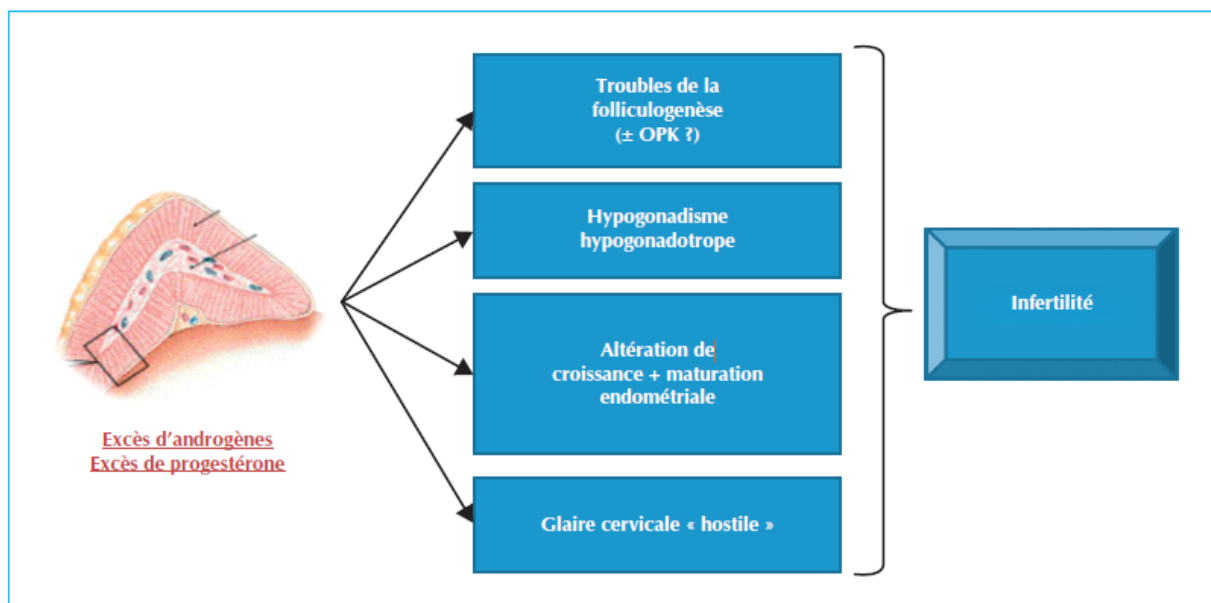


Figure 17 : mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité chez les femmes présentant une hyperplasie congénitale des surrénales

Néanmoins, il n'existe que très peu d'étude, portant toutes sur un nombre limité de patientes

Un mauvais équilibre hormonal de la maladie a donc une part importante dans l'infertilité de ces femmes :[99][100]

- l'hyperproduction d'androgènes perturbe la folliculogenèse ovarienne et l'axe gonadotrope, soit par action directe, soit après aromatisation en estrogènes.
- l'augmentation de la production de progestérone inhibe la croissance folliculaire, empêche l'endomètre de s'épaissir, et rend la glaire cervicale imperméable. Elle possède aussi une action inhibitrice de l'axe gonadotrope

Un certain nombre d'études ont montré une altération de la fertilité chez les femmes atteintes d'HCS [101] [102] [103].

Cependant, le taux de fécondité dans cette population est estimé entre 95% dans la population générale et similaire dans les 2 formes classiques d'hyperplasie congénitale des surrénales [101]. En effet, une minorité de femmes atteintes d'HCS exprime un désir de maternité. Les anomalies vaginales, une tendance plus importante à l'homosexualité et des facteurs psychologiques en sont autant de raisons [102]

L'étude de la pulsativité de la LH chez ces femmes peut néanmoins être normale en cas de contrôle correct de la maladie, malgré l'imprégnation androgénique néonatale ou diminuée, en fréquence et en amplitude, en rapport avec les taux élevés de progestérone.

En cas de désir de grossesse, le contrôle des taux pré-conceptionnels non seulement de la 17OHP mais aussi de la progestérone doit donc être strict et représente un objectif thérapeutique majeur chez ces patientes[104].

Prise en charge de l'infertilité féminine :[18]

- Consultation avec un endocrinologue adulte et gynécologue du centre de référence ou de compétence.
- Proposer une consultation avec un chirurgien expérimenté dans les anomalies du développement sexuel pour les patientes ayant eu une chirurgie des organes génitaux externes.
- Expliquer l'importance du contrôle hormonal de la surrénale par le traitement et de l'observance du traitement dans l'équilibre de l'axe gonadotrope et la fertilité.
- Réaliser un conseil génétique avant la prise en charge de la fertilité. Une évaluation du conjoint est recommandée si la patiente est porteuse d'une mutation sévère.
- Rechercher des signes d'hyperandrogénie (anomalies du cycle menstruel, hirsutisme).
- Vérifier l'équilibre hormonal en début de cycle (J2-J4), ou à n'importe quel moment en cas d'aménorrhée, dans tous les cas à distance de la prise d'un traitement œstroprogestatif, par le dosage de : stradiol, testostérone, Δ 4-androstènedione, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, FSH, LH, prolactine.
- Réaliser une échographie pelvienne à la recherche d'ovaires de type polykystique (en faveur d'une dystrophie ovarienne associant dysovulation chronique, hyper androgénie et insulino-résistance).
- Améliorer l'équilibre thérapeutique en cas de troubles du cycle ou d'hirsutisme.

- Évaluer la réserve ovarienne par le dosage de l'hormone antimüllérienne.
- Contrôler des taux préconceptionnels de progestérone et de 17-hydroxyprogestérone en phase folliculaire en augmentant, si besoin, les doses de glucocorticoïdes.
- En cas d'échec du traitement par hydrocortisone seule, un traitement par citrate de clomiphène est indiqué.
- En cas d'échec du traitement par citrate de clomiphène, une procréation médicalement assistée peut être proposée et réalisée dans un centre autorisé par un praticien agréé en lien avec un endocrinologue adulte d'un centre de compétence ou de référence.

b. Chez le garçon :

➤ **inclusion testiculaire :**

Les ISIT ont pour origine le tissu cortico-surrénalien en position ectopique dans les testicules, hyperstimulé par l'ACTH en excès.

Ces inclusions semblent être développées à partir de reliquats de cellules surrénaliennes intra-testiculaires, normalement présentes chez les nourrissons.[105]

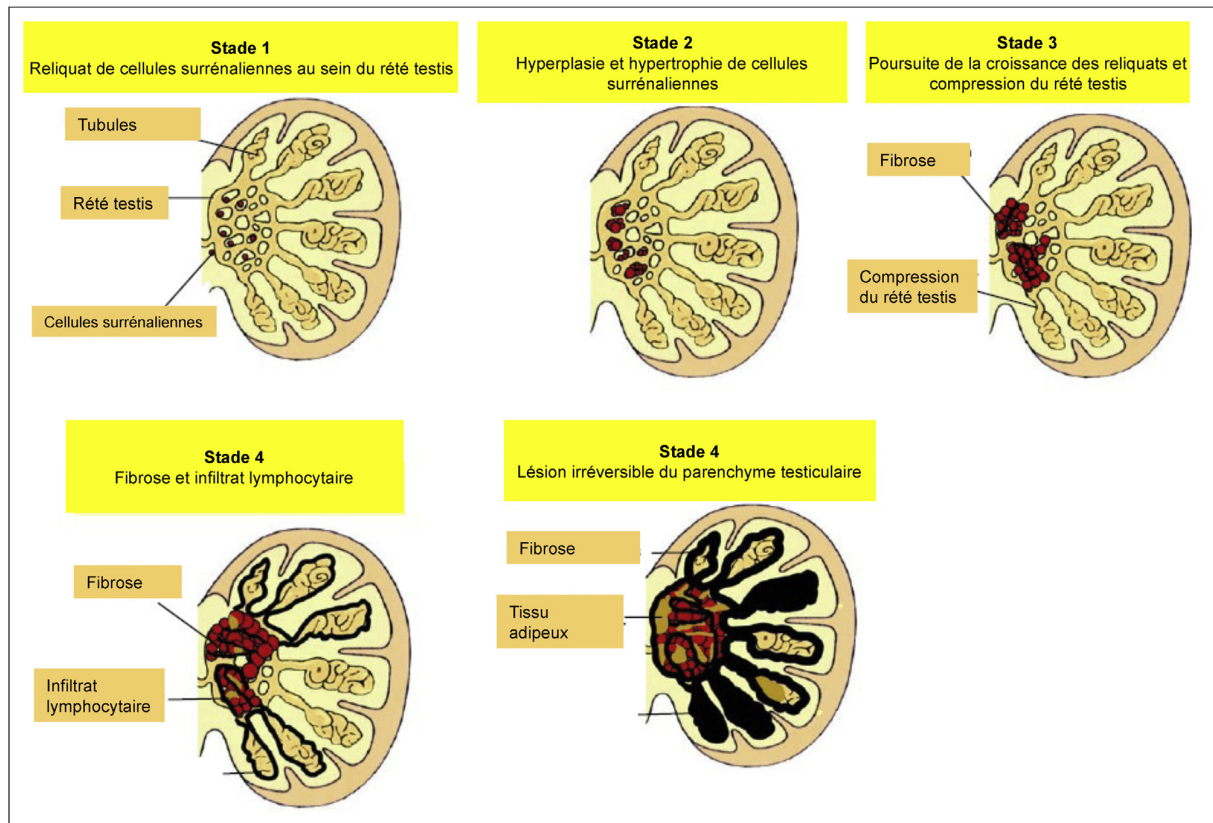


Figure 18 : Histoire naturelle de l'inclusion surrénaliennes intra testiculaires [105]

En histologie les cellules surrénaliens hypertrophiés, regroupés en ilots au sein du parenchyme testiculaire normal cause un diagnostique différentiel avec les tumeurs à cellules de Leydig. [106]

- S'il s'agit effectivement d'une inclusion surrénalienne l'analyse histologique montre la présence de tubes séminifères et l'absence de cristaux de Reinke,
- Mais elle ne permet pas d'éliminer formellement une tumeur à cellules de Leydig

La prévalence des inclusions testiculaires dans les séries étudiant systématiquement leur présence chez les patients atteint d'hyperplasie congénitale de la surrénale est entre 21% et 94%, en fonction de l'âge de la population étudiée, et de la méthode de détection (palpation ou échographie). Elles sont le plus souvent à l'origine de l'altération de la spermatogénèse.

La fonction testiculaire dans son ensemble est souvent altérée chez ces patients, en particulier en cas de larges inclusions pouvant comprimer les voies excrétrices [107].

Cliniquement on peut retrouver :[108]

- pesanteur scrotale voir douleur gênante
- une augmentation du volume testiculaire,
- une consistance dure et hétérogène qui peut signer l'existence de nodules à développement progressif particulièrement chez les enfants non traités
- typiquement bilatérale [109]
- mais près de 42% des cas sont asymptomatiques.

La réalisation systématique d'une échographie testiculaire chez ces patients est recommandée dès la puberté, à fin de dépister les inclusions testiculaires à un stade précoce.

En échographie, les inclusions surrénaliennes intra testiculaires miment les tumeurs malignes testiculaires

Caractéristiques communes des inclusions testiculaires avec les tumeurs malignes :

- hypoéchogénéité
- hétérogénéité : zones hyperéchogènes au sein de masses globalement hypoéchogènes

Caractéristiques pouvant aider à faire la différence :

- contour bien délimité
- multifocalité
- confluence des lésions
- bilatéralité
- proximité avec le hile testiculaire

PRISE EN CHARGE :

Les inclusions surrenaliennes intra testiculaires sont préférentiellement trouvés chez les patients avec un mauvais contrôle hormonale, et avec un taux d'ACTH élevé , ce qui laisse penser que l'ACTH joue un rôle de facteur de croissance tumorale .

En effet, après optimisation du traitement par glucocorticoïdes la régression est souvent constatée [110]

Donc le traitement de ces inclusions repose sur la majoration du traitement par glucocorticoïdes, avec notamment ma possibilité de recourir à l'utilisation de la dexaméthasone , permettant la suppression des taux d'ACTH et ainsi d'espérer l'amélioration de la fonction testiculaire.[107]

Malgré l'utilisation de doses de glucocorticoïdes freinant l'axe corticotrope et donc la corticosurrénale, les patients porteurs de déficit en 21-hydroxylase restent exposés à un excès d'androgènes surrenaliens. Malgré d'anciennes publications optimistes [111] basées sur de petites séries ou des cas cliniques isolés, ces patients présentent des altérations fréquentes de la sexualité et de la fertilité liées aux inclusions testiculaires de tissu surrenalien (25-45% des cas) et à un déficit gonadotrope fonctionnel induit par la sécrétion chronique excessive de progestérone et 17-hydroxyprogestérone [112] [113]

La chirurgie a été proposée pour ceux qui ne répondaient pas au traitement, mais les résultats de celle-ci sur le plan de la préservation de la fonction endocrine et exocrine du testicule n'ont pas été démontrés[114].

La prévention a donc sa place dans la prise en charge des patients par la réalisation d'une échographie testiculaire dès la puberté.

De même, il semble important de contrôler le spermogramme de ces patients dès qu'il est réalisable, vers le début de l'âge adulte. La question d'une cryopréservation systématique de sperme chez tous les patients présentant une forme classique d'HCS par déficit en 21-hydroxylase est actuellement posée et semble être prudente afin de préserver la fertilité de ces patients [115].

➤ **Infertilité**

Une réduction de la fertilité masculine a été observée chez un grand nombre de patients présentant un déficit en 21-OH [116] [117].

L'élévation des androgènes surrénaliens peut conduire à un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique et aboutir à une diminution de la taille des testicules et altérer la spermatogénèse.

Ces dernières années, il a été clairement démontré que les inclusions surrénaliennes de tissus testiculaires pouvaient compromettre la fertilité masculine [105]

Proposer un spermogramme pour évaluer le nombre, la mobilité et le pourcentage de formes typiques des spermatozoïdes : si altération, vérifier l'équilibre hormonal et si besoin adresser à un centre de procréation médicalement assistée en vue d'inséminations artificielles ou de fécondation *in vitro* avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes(ICSI).[18]

Dans notre étude : Nous avons un seul cas de garçon 46 XY,

Observation (4) : chez qui la palpation testiculaire ne révèle pas de masse et l'échographie n'a pas été faite.

8. Tumeurs surrenaliennes

Des études indiquent que dans les incidentalomes surrenaliens, le profil endocrinien du déficit en 21-hydroxylase est très fréquent et que ce défaut enzymatique est plus fréquent dans les lésions bilatérales que dans les lésions mono latérales.[118]

L'incidence de masses surrenaliennes apparaît plus importante chez les patients porteurs d'un bloc en 21-hydroxylase que dans la population générale [119]. La grande majorité des masses surrenaliennes est bénigne. Néanmoins, il n'existe actuellement aucune étude systématique de l'incidence des tumeurs surrenaliennes dans le cadre du suivi des patients porteurs d'un bloc en 21-hydroxylase.

Dans notre observation l'association d'un nodule surrealien complique le pronostic puisqu'ils peuvent selon certaines études aboutir à une dégénérescence tumorale. D'où l'intérêt de débiter le traitement le plus précocement possibles et de le poursuivre à vie.

La surveillance de ces patients doit être semestrielle basée sur l'examen clinique et biologique par le dosage de la 17OH Progestérone.

Les adénomes non fonctionnels sont de survenue fréquente chez les enfants ayant une HCS.

Asymptomatiques et de découverte radiologique, ils présentent une taille variable souvent supérieure à 50 mm et hétérogènes faisant discuter le corticosurrenalome.

Ils surviennent souvent chez les enfants diagnostiqués tardivement et/ou dont le traitement est pris de façon irrégulière.

Leur survenue dans les 2 formes homozygote et hétérozygote soulève le problème de leur mécanisme étiopathogénique et évolutif et de leur prise en charge thérapeutique. [120]

Selon une étude faite sur 43 patients suivis pour hyperplasie congénitale des surrénales; 44,2 % d'hyperplasie des surrénales révélé sur examen tomodensitométrique surrénalien. Dont 18% d'hyperplasie surrénalienne bilatérale, 9,3% d'hyperplasie surrénalienne unilatérale et 18% d'hyperplasie nodulaire. [121]

Concluant que la tomodensitométrie est un examen clé chez les patients suivis pour HCS dans le but d'un diagnostic et une prise en charge précoce.

C'est une complication retrouvée 3 fois en 25 ans à l'hôpital d'enfant de Rabat, dans les dossiers électronique de professeur Gaouzi, associant une pseudo puberté précoce hétérosexuelle chez les 3 patients.

Elle cause souvent un problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs surrénaliennes. [122]

Nous rapportons dans notre série le cas d'un de ces patients :

Observation (5) :

DSD XX , Prader V , diagnostiqué à l'âge de 11 ans par des métrorragies, et compliqué plus tard d'une hyperplasie nodulaire des surrénales sur IRM ; suite à un retard diagnostique et une mauvaise observance thérapeutique ; actuellement adressé en chirurgie.

9. Complications liés à la chirurgie :

Les femmes avec des HCS qui ont été traités avec la récession clitoridien ou résection subtotale dans l'enfance sont à risque de douleur ou de l'élargissement du clitoris plus tard dans la vie, et emprisonne les corps érectiles agrandies sous le pubis.

Ces patients peuvent éprouver un nouvel élargissement clitoridien avec le temps, ce qui conduit à la douleur et de la difficulté avec la fonction sexuelle.

Les endocrinologues et chirurgiens doivent être conscients de cette complication et de savoir que le traitement est disponible.

Les patients doivent être interrogés sur l'inconfort, la douleur ou l'élargissement lors des visites de suivi. [123]

La méconnaissance de l'anatomie topographique du nerf dorsal du clitoris NDC expose le chirurgien aux risques de lésions clitoridiennes distales pouvant être à l'origine de douleurs chroniques ou a contrario de l'anesthésie difficilement réversible de cette région, l'ensemble aboutissant à des troubles de la fonction sexuelle. Considérant que l'anatomie est le fondement de la chirurgie, la qualité et la fiabilité de la description anatomique du clitoris est indispensable au chirurgien gynécologue et urologue. L'anatomie de l'appareil génital externe féminin est peu détaillée dans la majorité des traités d'anatomie de référence.[124]

Les dernières études anatomiques sur le clitoris et son innervation apportent des informations pertinentes sur le trajet précis emprunté par les pédicules neuro-vasculaires du clitoris et sur leur rapport. Le NDC peut être lésé chirurgicalement:[124]

- sous la symphyse pubienne, à l'union des 2 piliers du clitoris ;

- à la face dorsale du corps clitoridien. La disposition dorsale quasi exclusive des fibres du NDC autorise un abord chirurgical ventral du clitoris en toute sécurité.

La distance entre le NDC et la symphyse pubienne constitue une marge de sécurité qui impose de raser le bord inférieur de la symphyse pubienne en cas d'abord dorsal. La dissection des fibres terminales du NDC apparaît illusoire voire dangereuse vu les rapports intimes entre le NDC et le clitoris au niveau corporéo-glandulaire. Ces connaissances fournissent aux chirurgiens les clés de la conservation de ces pédicules qui est la garantie d'un bon résultat fonctionnel au décours des interventions portant sur le clitoris.[124]

Étude rétrospective des résultats anatomiques, cosmétiques, fonctionnels et psychologiques chez 48 patientes opérées pour ambiguïté sexuelle entre 1996 et 2015, dans *Département de chirurgie pédiatrique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie* :

Toutes les patientes ont eu une chirurgie en un seul temps incluant dans la plupart des cas une vaginoplastie, une clitoridoplastie et une labio-plastie.

Il y a eu un cas de sténose vaginale et 9 cas de récurrence de l'hypertrophie clitoridienne.

Et a conclu que la réparation de la virilisation des organes génitaux externes doit se faire entre 2 mois et 6 mois. Le suivi médical et psychologique rigoureux doit être assuré.[125]

Et une autre étude algérienne faite sur 36 patientes : 27 adultes et 9 adolescentes, diagnostiquées toutes à la naissance ; ont toutes reçu un traitement médical par hydrocortisone et fludrocortisone et un traitement chirurgical ; enfouissement clitoridien , clitoridectomie et vaginoplastie .

L'hypertrophie clitoridienne est présente après la cure chirurgicale et persiste à l'âge adulte .

Clitoris mal positionné chez 18 patientes.

Orifice vaginal est sténosé chez 27 patientes (à l'origine d'un hémato-colpos).

Les lèvres labio-scrotales restent boursoufflées.

Ce qui explique les difficultés chirurgicales de cette pathologie au stade avancé de la virilisation chez ces patientes.

En effet l'aspect féminin n'est pas obtenu.

Et la meilleure alternative thérapeutique serait le diagnostic anténatal qui permettrait d'atténuer la virilisation et faciliter la prise en charge thérapeutique.[126]

Certains enfants intersexes requièrent une intervention chirurgicale pour des raisons médicales urgentes. Cependant, dans la plupart des cas, la chirurgie génitale a été faite pour des raisons psychosociales afin de confirmer le genre assigné par l'apparence génitale et ainsi de faciliter l'éducation appropriée au genre, d'aider à développer une image du corps typique du genre et d'éviter un stigmate social. Dans beaucoup de cas, la chirurgie génitale est aussi nécessaire pour faciliter ultérieurement les relations sexuelles pénovaginales et parfois rendre la conception et l'insémination possibles. Parce que la chirurgie génitale comporte un risque pour les tissus sexuels et l'innervation érotique, donc pour le fonctionnement sexuel, un débat vigoureux s'en est suivi : ne devrait-on pas reporter la chirurgie de confirmation du genre jusqu'à ce que l'enfant DSD soit assez âgé pour donner son consentement éclairé ? [127][128] Les chirurgiens affirment que les techniques chirurgicales modernes ont fait de grands progrès, mais cela peut encore demander des années avant que les patients récemment traités soient assez âgés pour fournir des données sur leur fonctionnement sexuel.

Les cliniciens expérimentés sont préoccupés par le risque d'une attention excessive et d'une stigmatisation encourue par l'enfant DSD non opéré. En outre, en l'absence d'une expérience sexuelle suffisante, même un adolescent plus âgé ou un jeune adulte peut ne pas être capable de donner un consentement éclairé approprié, tandis que le fait même de l'ambiguïté génitale peut contribuer à retarder l'initiation sexuelle, et certains patients peuvent ne jamais atteindre ce stade du développement.

Ainsi, à l'heure actuelle, il n'a pas de consensus sur la question de la chirurgie génitale précoce, sauf à dire que les cas les plus légers d'ambiguïté génitale sont moins susceptibles d'être opérés aujourd'hui qu'il y a une ou deux décennies, et qu'il y a un consensus grandissant pour que la chirurgie génitale ne soit pratiquée que dans des centres d'excellence ayant l'expérience des DSD.

En préparant les parents et, plus tard, les patients aux décisions de chirurgie génitale, une aide doit leur être fournie pour traiter et évaluer l'information complexe sur les avantages et les désavantages de la chirurgie adulte. Si la décision a été en faveur de la chirurgie génitale, des considérations à la fois médicales et psychologiques déterminent le choix du moment [129]. Du point de vue psychologique, la chirurgie génitale est plus aisément faite dans la petite enfance, quand il n'est pas question de conseil de l'enfant, et à l'adolescence, quand la maturation cognitive facilite le conseil et que le patient a atteint un degré d'autonomie, plutôt que dans l'enfance. Plus l'enfant est âgé, plus il est habilité à avoir le vote décisif dans la décision pour ou contre la chirurgie génitale et à en choisir le moment. Dans le contexte d'une chirurgie non génitale, des faits substantiels prouvent les bénéfices psychologiques des procédures de préparation spécifiques selon l'âge, telles que l'éducation, les modèles, l'entraînement à faire face et d'autres techniques de thérapie comportementale pour que les patients et leur famille fassent face et s'adaptent à l'hospitalisation et aux procédures médicales [130]; de telles procédures devraient être adaptées à la chirurgie génitale.

Avant et après la chirurgie génitale, les examens génitaux des enfants et adolescents DSD sont fréquents. Étant donné les taux faibles de prévalence des divers syndromes d'intersexualité, ce fut une pratique médicale courante que de nombreux médecins, en particulier des étudiants et des internes, fassent un examen génital du même patient. Cependant, il a été prouvé que cette pratique a des effets après-coup psychologiques négatifs et souvent très graves [131][132] Dans la formation médicale, cette pratique devrait être remplacée par l'utilisation de photographies, de vidéos et de modelages. Les enfants plus âgés et les adolescents devraient avoir voix au chapitre pour dire s'ils souhaitent qu'un membre de leur famille soit présent au moment de l'examen et, si oui, quel membre [133].

À l'adolescence et à l'âge adulte, la surveillance psychosociale doit inclure le souci des relations sentimentales et du fonctionnement sexuel, à cause des problèmes psychosociaux accrus par l'ambiguïté génitale et les résultats variables de la chirurgie génitale.

Nous devons, cependant, garder à l'esprit qu'il y a beaucoup de patients avec DSD pour qui les questions de genre sont moins au premier plan que la qualité de vie en général, et un nombre important dont la survie après la naissance est en danger.

Nous rapportons le cas de :

Observation (2) : présentait un abouchement commun de l'urètre, vagin et du rectum et fut opéré à l'âge de 1an avec une cure de la fistule vesico-vaginale et vésico-utérine et plastie urétrale.

La patiente présente un seul orifice, et n'a pas eu de vaginoplastie ni de clitoridoplastie de réduction.

Observation (3) : le patient déclaré garçon, a bénéficié d'une hystérectomie avec colpectomie à l'âge de 9ans , en plus d'un échec répété d'hypospadias à 4 reprise et une cinquième cure est prévu .

Le patient nécessite une prothèse testiculaire (non faite).

10. Complications psychologiques :

Une étude récente [134] a montré que le type de mutation et la procédure chirurgicale pouvaient influencer sur l'aspect psychosexuel de la qualité de vie. La très grande majorité des femmes atteintes d'HCS étaient peu satisfaites de l'aspect de leur organes génitaux externes, qu'elles aient été opérées ou pas. Leur vie sexuelle était retrouvée altérée, avec une première expérience plus tardive, une pénétration douloureuse, et par conséquent peu de grossesse et d'enfant. *Nermoen et al.* [135] confirment ces résultats puisque au sein de la population norvégienne d'HCS, la majorité des femmes étaient célibataires et seulement 21% d'entre elles avaient des enfants.

Quant à la plus grande tendance à l'homosexualité dans cette population, cela ne peut en aucun cas détériorer la qualité de vie sauf si l'individu présente un trouble de l'identification sexuelle dont il souffre.

Enfin, chez les hommes, tout récemment, *Falhammar et al.* [108] ont étudié la relation entre altération de la fertilité masculine des hommes atteints d'HCS et la qualité de vie sociale et sexuelle. Il n'a pas été retrouvé de différence significative par rapport au groupe contrôle.

Il est actuellement reconnu que les patients atteints d'HCS ont une qualité de vie et une fertilité diminuées. Leur état de santé subjective s'en trouve altéré. Un grand intérêt s'est porté au cours des dernières décennies sur les aspects qualitatifs de la santé : vécu subjectif, état fonctionnel, état global de santé. La qualité de vie liée à l'état doit faire partie des éléments du suivi. Un accompagnement psychologique pourrait être proposé à ces patients.

La puberté et le début des règles pour les patients atteints de FC surviennent en général dans un délai normal [136][137][138]

Cependant, les problèmes majeurs de cette période sont une prise pondérale importante et un défaut de compliance, aux quels s'ajoutent des modifications de la pharmacocinétique du cortisol [139] rendant difficile l'obtention d'un équilibre hormonal satisfaisant. Ce déséquilibre hormonal se manifeste par une hyperandrogénie biologique et clinique avec hirsutisme, acné et troubles des règles [140].

Ces signes cliniques associés à l'obésité n'améliorent pas l'estime de soi de ces patients, ayant pour conséquence l'aggravation des troubles psychoaffectifs et relationnels souvent présents à cette période de la vie.

Une évaluation psychologique est parfois nécessaire afin d'évaluer les changements de comportement pouvant être générés par la puberté précoce [141]. En effet, la puberté s'accompagne de modifications psychologiques, qui, si elles surviennent trop précocement, peuvent induire des conduites sociales inadaptées à l'enfant ou à son environnement. Lors du déclenchement précoce de la puberté, il peut avoir un décalage entre le développement psychique et le développement physique en raison de l'immaturation de l'enfant [142]. Une prise en charge psychologique est parfois nécessaire.

Il est conseillé et proposé aux parents et aux patients de rencontrer un psychologue si possible ayant l'expérience des problématiques psychopathologiques inhérentes à cette maladie et pour les raisons suivantes : [19]

- vécu ancien, pathologie présente dès la naissance ;
- suivi médico-chirurgical lourd depuis la petite enfance ;
- problématique de l'identité sexuelle, atteinte des organes génitaux ;
- problèmes liés à la petite taille et au surpoids éventuels ;
- pathologie nécessitant une prise en charge et un traitement à vie ;
- pathologie transmissible à la descendance.

Dans notre étude 2 patients ont présenté des complications psychologiques :

Observation(1) : La patiente semble, indifférente vis-à-vis de la maladie, ne semble pas réaliser le danger et les complications à long terme,

Observation (2) : Patiente plutôt indifférente et apathique, vis-à-vis de la sa maladie, de son malformation génitale et de son entourage.

Et aucune des patiente n'a bénéficié d'un suivi psychologique

III. TRANSITION ENTRE LES SERVICES

D'ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE ET ADULTE :

De nos jours, près de 90% des enfants atteints d'une maladie chronique survivent au-delà de l'âge de vingt ans et doivent passer de la pédiatrie aux soins adultes et de l'enfance à l'adolescence et à l'âge adulte. Selon la Society for Adolescent Medicine and Health (SAHM), les objectifs d'une transition organisée et coordonnée aux soins adultes pour les jeunes malades chroniques devraient permettre d'optimiser leur santé et de faciliter la réalisation de leur potentiel maximal.[143] En conséquence, bien que le but principal de la transition soit la continuité des soins, elle n'est pas limitée au transfert (le passage de l'information et du patient de la pédiatrie aux soins adultes) mais est beaucoup plus large et inclut la préparation à la vie adulte. Ainsi donc, la transition devrait commencer tôt pendant l'adolescence, finir quand le patient devient un jeune adulte.[144]

La transition devrait être considérée comme un transfert planifié entre les équipes d'endocrinologie pédiatrique et adulte[145][146]

L'équipe d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de rabat a émis le souhait d'améliorer les échanges avec l'endocrinologie adulte, d'être davantage en phase et de réfléchir à comment préparer la transition.

Dans l'idée, dans un premier temps de se connaître et de s'accorder afin d'avoir un langage commun et ensuite de créer ensemble ainsi qu'avec les jeunes patients, un outil qui permettrait de recueillir outre les données médicales et biologiques, ce qui définit sur le plan psycho-social cet adolescent et son vécu avec la maladie.

1. Définition :

La transition est définie comme le mouvement intentionnel et planifié d'adolescents atteints de maladie chronique entre les soins axés sur les enfants et les soins orientés vers les adultes [147].

Le terme transition implique un déplacement progressif, coordonné, sans heurts d'un état à un autre comme le passage de la nuit au jour [148].

Le moment et le rythme pour entreprendre cette transition de soins pour un adolescent atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales, d'un modèle pédiatrique centré sur la famille à un modèle adulte centré sur le patient, représente une étape importante dans la trajectoire de vie de ces patients incluant des considérations physiques, psychologiques et pratiques [148].

C'est la préparation de la transition qui permettra ensuite le transfert dans de bonnes conditions.

Le transfert est plus volontier soudain et arbitraire sans réelle préparation avec seulement une information au moment venu. Alors que c'est en fait une étape de la transition.

Certains auteurs insistent sur le fait que cette transition doit être annoncée dès le début de l'adolescence et discutée de manière itérative afin d'être perçue comme une étape normale du développement [149].

La préparation à la transition est plutôt longue mais c'est aussi la clé de la réussite face à l'anxiété provoquée par le changement.

La durée de transition dans notre expérience s'étale de 3 à 5ans.

En effet, la période de transition en endocrinologie ne se limite pas aux changements corporels et émotionnels liés à la puberté et/ou au passage d'une structure pédiatrique à une structure adulte (le transfert) mais constitue un processus complexe de responsabilisation[150].

2. Risque d'une transition inadéquate :

L'objectif de ce chapitre est d'aborder la transition chez les patients souffrant d'hyperplasie congénitale de la surrénale et de discuter la prise en charge pluridisciplinaire spécialisée.

Des transitions sous-optimales peuvent conduire à des connexions médiocres avec les équipes de soins de santé adultes qui peuvent finalement aboutir à «l'abandon» des soins de santé.

La rupture avec le milieu médical est très fréquente lors du passage à l'âge adulte, avec des conséquences sur le plan physique et psychologique. [151]

Les contraintes psychosociales rencontrées à l'adolescence revêtent une importance particulière chez les jeunes atteints d'endocrinopathies chroniques ; elles entraînent souvent une altération de la gestion autonome, chez les patients atteints de toute autre pathologie nécessitant un traitement quotidien au long court. La période du passage d'un adolescent des soins pédiatriques aux soins adultes, appelée la transition, s'inscrit dans une phase où l'adolescent développe son identité, sa maturité sexuelle et où il atteint une autonomie personnelle et professionnelle. L'augmentation du comportement à risque chez tout jeune avec maladie chronique peut rendre difficile l'accès aux soins ainsi que l'observance thérapeutique.[152][153]

Une étude récente au Royaume-Uni, cependant, a estimé le nombre de patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales assistant aux consultations aux services spécialisés pour adultes entre 2% et 5%. [154]

Transition inadéquate aux services pour adultes a été soulignée comme une explication possible.

Améliorer la transition des soins pédiatriques aux soins adultes endocriniens est un déficit reconnu.[154]

3. Problématique de la transition :

Dans l'hôpital d'enfants Ibn Sina de Rabat, nous avons constaté le retour de nos patients après le transfert aux services d'endocrinologie adulte, après un laps de temps sans suivi ou après arrêt suite à une première consultation avec un endocrinologue adulte ou après une complication, due à un attachement au pédiatre ou à une transition non programmée qui peut s'étaler sur des années.

Cependant, au cours de la finalisation de notre travail, nous avons reçu une patiente, suivie pour HCS par bloc 21-hydroxylase, diagnostiquée à l'âge de 8 ans chez qui la transition était réussie

Cette transition coïncidait avec le passage d'un endocrinologue adulte en service d'endocrinologie pédiatrique, qui l'a prise en charge.

- (1) Un transfère non programmé: Ces jeunes sont transférés en service d'endocrinologie adulte de façon non programmée, et cela peut être plus difficile alors d'établir une alliance thérapeutique, un des concepts de base de l'éducation thérapeutique.
- (2) Période critique de la transition : La période de passage d'un adolescent des soins pédiatriques aux soins adultes, appelée la transition, s'inscrit dans une phase où l'adolescent développe son identité, sa maturité sexuelle et où il atteint une autonomie personnelle et professionnelle. [152]

Le développement normal de l'adolescent avec des tendances à remettre en question ou à rejeter les conseils et la tendance à ne pas comprendre pleinement les conséquences de ses actes peuvent également entraver le processus de transition.[155]

Les comportements des patients tels que les messages textuels et les jeux sur les téléphones cellulaires, et le désintérêt de participer aux discussions frustre les équipes de soins de santé et les parents.

- (3) Manque d'information : Les adolescents ne sont pas souvent conscients des enjeux complexes que représente la transition.
- (4) Milieus pédiatriques inadaptés aux problématiques de l'adulte : Dans les services pédiatriques, des patients de 18 ans voire plus sont suivis ; l'environnement médical n'est plus adapté et les problématiques spécifiques à l'adulte telles que la sexualité, la fertilité, la stérilité ou encore l'entrée dans le monde professionnel ne peuvent y être abordées.[151]
- (5) La prise en charge de l'HCS diffère de l'enfance à l'âge adulte : certains objectifs du traitement diffèrent entre l'enfance et l'âge adulte. Par exemple, la tâche difficile de supprimer la production d'androgènes surrénales sans compromettre la croissance est plus un problème chez les adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales, il serait donc souhaitable de disposer d'endocrinologues adultes ayant une compétence particulière dans le traitement des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales.[153]

Il est urgent de développer des programmes de recherche interdisciplinaires qui prennent en compte les aspects d'insertion professionnelle ou sociale, du développement en plus des éléments médicaux.

4. Barrière au bon déroulement de la transition :

Plusieurs barrières au bon déroulement de la transition des soins pédiatriques aux soins adultes ont été identifiées, pouvant être générées par le patient et sa famille, les professionnels de la santé et le système de soins.[156][157]

Pour le patient et sa famille, le processus de transition marque le plus souvent la fin d'une longue relation de confiance avec l'équipe pédiatrique.

Le changement proposé représente l'inconnu et suscite fréquemment beaucoup d'appréhension. Si la transition n'est pas bien préparée et coordonnée, ou si elle survient à un moment inopportun, comme lors d'une période de crise, la transition peut être perçue comme un abandon.

Néanmoins, il semble que la résistance au changement du patient et de sa famille ne soit pas le plus important obstacle au bon déroulement de la transition.

L'équipe pédiatrique, en raison de sa longue relation avec le patient et la famille, peut également constituer une entrave.

Cette situation se rencontre notamment dans le cas de certaines maladies pédiatriques rares, où le spécialiste et son équipe peuvent avoir le sentiment d'être mieux formés à ce type de pathologies que leurs confrères des soins adultes et, dès lors, avoir de la difficulté à se séparer de leur patient.

Dans le système de soins adultes, certains soignants peuvent se montrer réticents à prendre en charge des jeunes adultes atteints de maladies chroniques. En effet, certains spécialistes adultes peuvent manquer d'expérience et de formation dans la prise en charge de certaines de ces maladies, souvent considérées par le système médical comme exclusivement pédiatriques.

Le système de soins présente aussi certaines barrières liées au manque de moyens financiers, aux limitations du système lui-même, voire au manque d'intérêt pour la tranche d'âges concernée par la transition. Il est tout de même important de noter qu'aucune de ces barrières n'est insurmontable.

Les questions relatives au système qui touchent le processus de transition comprennent l'assurance-maladie inégale parce que le jeune adulte peut ne plus être admissible à la couverture par le régime d'assurance des parents et / ou se voir refuser la couverture en raison d'une maladie préexistante.

La connaissance de l'autogestion ne prédit pas toujours une bonne adhésion. Pour certains adolescents et jeunes adultes, le non-respect des recommandations peut représenter une décision consciente de minimiser l'intrusivité de la maladie.[158]

Les conditions socioéconomiques défavorables ont un impact crucial (précarité, niveau d'éducation des parents, compétences ou littéracie en santé de l'adolescent et de son entourage (health literacy).[159]

Les facteurs empêchant une transition réussie :

- Les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénale souffrent d'une diminution de leur estime de soi (petite taille, puberté précoce, obésité...). Ces patients sont vulnérables par le caractère propre de leurs maladies, parfois méconnues des médecins de premier recours.[152]
- L'angoisse de l'adolescent face à la séparation de son pédiatre ; Il semblait difficile pour eux de prendre les rendez-vous à la consultation avec leur endocrinologue « trop habitués à ce que ce soit leur mère qui le fasse », « ont peur d'oublier » [151]

- Les questions liées aux développements psychologique et sexuel, un changement dans le type de relation qu'il entretient avec son médecin,
- Le manque de préparation à la transition vers une clinique de type adulte.
- la survenue plus élevée de dépression, de troubles sociaux et de troubles de l'image du corps chez les jeunes atteints de maladie chronique.[152]

5. Eléments clés pour une transition réussie :

Bien qu'il n'existe pas de recommandations applicables de manière globale afin d'optimiser la transition vers les soins adultes des adolescents souffrant d'affections chroniques,6 plusieurs auteurs ont signalé certains éléments clés. [160][161][162][163]

- La préparation
- L'implication de la famille
- La prise de contact avec les soignants adultes et coordination
- Le moment du transfert
- L'implication du médecin traitant
- La prise en compte de l'opinion de l'adolescent

a) La préparation : [164][165]

L'accueil doit être adapté aux besoins du jeune adulte. Un soutien psychologique dans certains cas est nécessaire. Les parents ne doivent pas être écartés de ce processus.

Informé les membres de la famille et les aider à avoir confiance dans les capacités de leur enfant devrait faire partie des objectifs

- Améliorer la connaissance sur la maladie

- Mise à disposition du matériel éducatif (par exemple : check-list ST, des sites d'information .

- Information sur les associations des patients et d'autres maladies orphelines.
- Permettre l'accès aux analyses génétiques moléculaires dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique
- **Favoriser l'autonomie progressive du patient**
 - Consultation seule avec l'adolescent(e) sans exclure la famille de la prise en charge
 - Implication de l'adolescent(e) dans la gestion de sa maladie

Quitter un système de soins familial en qui l'on a confiance, pour un autre, inconnu et dont le niveau de qualité reste encore à découvrir, n'est pas chose facile et peut susciter de l'anxiété et de la méfiance chez le patient et sa famille. Ainsi, la transition doit être annoncée dès le début de l'adolescence et discutée de façon itérative, afin qu'elle soit perçue comme une étape normale du développement.

Cette longue préparation permet en outre de disposer l'adolescent et sa famille à la transition et d'évaluer régulièrement les capacités du jeune à franchir le pas, c'est-à-dire, à se responsabiliser et prendre en charge lui-même son traitement.

Par ailleurs, il est important d'instaurer un plan d'accompagnement permettant de vérifier que le contrôle de l'affection et la qualité de vie ne souffrent pas du changement de système de soins.

Les programmes de soins pour adultes ont souvent des approches bien différentes de celles auxquelles sont habitués les patients pédiatriques. Alors que l'approche pédiatrique est souvent multidisciplinaire, plus directive, orientée vers la famille, et requérant la collaboration et le consentement des parents, les soins adultes sont plutôt gérés par un seul médecin, orientés vers le patient, plus axés sur la recherche et misant sur les capacités d'indépendance et d'autonomie du patient.

S'ils ne sont pas préparés à ce fonctionnement différent, tant l'adolescent que sa famille se sentiront perdus, voire négligés dans ce nouveau système. Cette préparation est très probablement la clé de la réussite face à l'anxiété provoquée par le changement. Pour être réussie et bien vécue, la transition doit donc être préparée, planifiée et attendue par le patient et son entourage. Elle doit tenir compte non seulement des besoins médicaux spécifiques à la pathologie mais aussi des besoins psychosociaux et éducationnels du jeune.

La transition étant par ailleurs une opportunité d'acquisition d'indépendance par rapport à la famille, elle doit également comprendre certaines composantes éducatives et développementales telles qu'une information sur leurs droits, une responsabilisation par rapport au traitement, une éducation sur la santé sexuelle et reproductive, et des messages préventifs par rapport aux styles de vie. Un jeune souffrant d'une affection chronique a droit aux mêmes soins, aux mêmes informations et aux mêmes discours de prévention que n'importe quel autre adolescent.

Planification de la transition :[164] [165]

- Faire le point sur l'historique et les investigations étiologiques dans une base de données accessible à tous les intervenants avant le passage à l'âge adulte
- Identification des ressources accessibles
- Elaborer un plan de transition avec uniformisation des messages entre endocrinologues pédiatres et adultes.

b) L'implication de la famille :

L'effet que peut avoir un changement de modèle de soin et de prise en charge sur la famille ne doit pas être négligé. S'il est important de préparer les jeunes, il est tout aussi important de préparer les parents, notamment au «lâcher prise», afin de laisser

petit à petit l'adolescent prendre ses responsabilités et devenir autonome par rapport à sa maladie et son traitement. Dans la plupart des cas, les parents sont préoccupés, ils doivent renoncer à un système de soins auquel ils ont accordé leur confiance, pour un autre totalement différent, dont l'organisation leur échappe, dans la crainte d'une diminution de la qualité de soins et d'un moins grand dévouement. Lorsque l'adolescent devient plus indépendant, certains parents ressentent une perte de contrôle difficile à accepter. Les impliquer activement dans la planification de la transition est une bonne manière de minimiser l'impact de ce changement et de les aider à s'adapter à leur nouveau rôle. Ainsi, la préparation à la transition doit permettre d'énoncer et de discuter des changements attendus dans la dynamique familiale, tout en soutenant et conseillant les familles réticentes à renoncer aux responsabilités qui leur revenaient jusqu'alors.

La sur-implication des parents peut conduire à ce que les adolescents se sentent exclus de participer à leurs propres soins de santé, ce qui peut finalement miner leur autonomie émergente et leur responsabilité personnelle.[166]

Les parents doivent assister leur enfants en phase de transition, d'être le chef de la direction des soins de santé de leur enfants, devenir le consultant et, éventuellement, un spectateur pendant que l'enfant monte du consommateur au «PDG» [167]

Ce transfert du pouvoir et du contrôle des soins de santé est souvent difficile pour les parents à mesure que leur rôle et leur influence diminuent.

Il y a donc reconfiguration des relations médecin-parent-patient avec relation médecin-patient.

c) La prise de contact avec les soignants adultes :

De la même manière que certains pédiatres (spécialistes ou non) ne se sentent pas à l'aise avec les adolescents, un bon nombre de médecins pour adultes n'aiment pas soigner des adolescents ou jeunes adultes. Pour cela il est vital de faire le transfert vers un professionnel ou un service pour adultes avec une sensibilité particulière pour les jeunes.

Un autre élément clé pour que la transition soit un succès est que le patient et sa famille soient *présentés* aux spécialistes pour adultes par les spécialistes pédiatriques.

Pour cela, des consultations communes sont essentielles. Ce contact préalable avec l'unité adulte, en présence d'une personne de confiance, permet une meilleure acceptation du changement et une mise en confiance face à un visage désormais familier dans la nouvelle unité de soins. Bien que par la suite, le jeune consultera seul l'unité pour adultes, il est important que les parents soient présents lors de cette première consultation, pour leur permettre de faire entendre leurs appréhensions et leurs craintes. Les soignants adultes doivent toutefois s'attendre à un temps d'adaptation nécessaire au jeune et à sa famille, afin d'établir une relation de confiance durable.

La nouvelle équipe de soins a besoin d'un résumé concis de toute l'information médicale et personnelle relevant pour faciliter les soins. Un résumé soigneusement préparé permet un transfert de soins sans problèmes et fournit un schéma directeur pour la nouvelle équipe de soins, surtout dans la première année suivant le transfert.

Premières consultations adultes :

- Éléments que le pédiatre doit préciser à l'endocrinologue adulte lors de la transition
 - Circonstance, âge au diagnostic.

- nombre et nature des chirurgies chez la fille ;
 - croissance ;
 - âge de début de la puberté, régularité des cycles ;
 - existence d'épisodes de décompensation ;
 - derniers examens hormonaux et morphologiques ;
 - chronologie des différents traitements hormonaux et leur efficacité sur le plan clinique et hormonal, effets indésirables éventuels.
- Réévaluer avec le patient ses connaissances sur la maladie, ses conséquences éventuelles en termes de complications, décompensations, son suivi, l'importance du traitement hormonal, la fertilité.
- Examen clinique :
- Taille finale, poids, IMC, tension artérielle.
 - Examen clinique général.
 - Chez la femme : recherche d'un hirsutisme, régularité des cycles menstruels et examen gynécologique avec une évaluation :
 - ✓ du clitoris (volume, situation par rapport au vagin, vascularisation, sensibilité,
 - ✓ recouvrement par un capuchon) ;
 - ✓ urétrale (canal commun avec le vagin persistant ; miction anormale dirigée vers l'avant ; incontinence urinaire d'effort, post-coïtale, bonne distance uréthro-vaginale) ;
 - ✓ vaginale (largeur, souplesse de l'orifice, absence d'éperon musculaire latéral ou postérieur, longueur et /ou profondeur du vagin) ;
 - ✓ utérine (prolapsus ou plutôt vagin court avec col trop bas).

Une consultation en gynécologie adulte est fortement recommandée

- Chez l'homme : palpation des testicules avec évaluation du volume testiculaire et recherche d'inclusion chez l'homme (échographie testiculaire).
 - Arbre généalogique.
 - Conseil génétique.
 - Recherche d'anomalies génétique si non faite en pédiatrie + enquête familiale.
 - Vie sexuelle, statut marital, insertion professionnelle.
 - Existence d'un projet parental.

d) Le moment du transfert

L'âge ne semble donc pas être un critère essentiel. Le « transfert est un moment d'un processus de transition, certains auteurs et équipes signalent le transfert comme une étape de la transition, cette dernière se poursuivant dans le service d'adultes » [168][169]

Une étude de la British Diabetic Association a confirmé que l'âge n'était pas un argument de transfert [170].

Celui-ci dépend du développement physique et de la maturité affective, de la capacité à prendre des décisions dans le traitement.

Idéalement la transition devrait avoir lieu dans un moment de relative stabilité clinique et être en harmonie avec les autres domaines de transition de vie : scolaire, sociale, familiale, affective.

En France, où la pédiatrie va jusqu'à 18 ans, le passage se fait le plus souvent autour de 18 ou 19 ans [171][172][173], correspondant à l'âge de la majorité, baccalauréat, et aux éventuels changements de cadre de vie liés aux perspectives d'études ou de travail.

Godbout et al. ont montré la satisfaction des jeunes adultes quant aux modalités de leur transition tant dans l'accessibilité que dans l'organisation du soin. [174]

La transition est un processus qui évolue pendant une période considérable. Il n'y a pas de bon moment pour amorcer ce passage, car c'est au patient de dire à quel moment il se sent prêt. Cependant, il est utile d'établir préalablement un âge cible pour ce transfert afin de pouvoir l'anticiper et le préparer au mieux. L'âge chronologique n'est pas un indicateur individuel suffisant. Par contre, la maturité du patient peut indiquer le moment propice pour cette transition, d'où la nécessité d'être flexible et de considérer chaque patient individuellement. Néanmoins, il est essentiel que la transition ait lieu dans une période de stabilité familiale, sociale et médicale.

L'adolescence est de plus en plus vue comme une période d'opportunités pour promouvoir des comportements de santé sains ayant un effet non seulement sur l'individu mais potentiellement sur la génération suivante.

Ces opportunités ne concernent pas seulement les soins, la possibilité de terminer une éducation

secondaire ou de décrocher un emploi étant un des facteurs protecteurs les plus importants pour la santé des jeunes.[175]

L'OMS définit une continuité entre l'adolescence et la période «jeune adulte» de 10-24 ans (adolescents et jeunes adultes) dans laquelle, comme chez les enfants, il faut tenir compte à la fois des aspects liés à la santé mais aussi de ceux liés aux développements physiques, cognitif, émotionnel et social. On comprendra aisément que pour les enfants et les adolescents malades chroniques ces questions sont cruciales.

e) La coordination :

La transition est le moment où les services pédiatriques se désinvestissent petit à petit de la prise en charge du patient mais où les services adultes ne sont pas encore pleinement impliqués et responsables du cas. Des avis contradictoires ne sont pas rares, ce qui peut être source de conflits. Un protocole de transition, établi au début de l'adolescence et approuvé par tous les intervenants, en concertation avec la famille, permettrait d'éviter ce genre de problèmes.

Que se passe-t-il s'il n'y a pas de contact entre les équipes de pédiatrie et adultes ? Comme évoqué dans les recommandations diabétologiques pour les adultes en devenir sous l'égide de l'ADA: « alors que le changement physiologique entre l'enfance et l'âge adulte se fait progressivement, le changement d'équipe de soin peut être abrupt et perturbateur faisant suggérer qu'une préparation progressive est souhaitable car l'approche des soins dans les unités est différente. » [176]

Dans son document sur la transition des jeunes ayant des besoins particuliers vers les soins pour adultes, M Kaufman[177] de la Société canadienne de pédiatrie écrit : « les soins aux adultes sont nettement différents des soins pédiatriques pour ce qui est du type et de l'importance de l'appui, des prises de décisions, du processus de consentement et de la participation familiale.

Ces facteurs peuvent contribuer au fait que les jeunes réduisent leurs consultations de suivi après leur transfert aux systèmes de santé pour adultes.

Certains auteurs sont d'avis que ce déclin est partiellement attribuable au manque de planification de la transition et à une coordination insuffisante avec les services aux adultes. »

Dans son article sur la transition des soins pédiatrique aux soins adultes des adolescents souffrant d'affections chroniques, Suris et collaborateur[177] liste parmi les éléments clés pour une bonne transition , la prise de contact avec les soignants adultes avec le spécialiste pédiatrique afin de permettre une meilleure acceptation du changement et une mise en confiance.

Malgré l'excitation de cet événement majeur de la vie, le processus peut être difficile. Les attentes et les différences dans les systèmes de prestation des soins de santé entre les systèmes de soins pédiatriques et adultes doivent être discutées dans le cadre du processus de planification de la pré transition.

Parmi les points relevés comme importants sont notés : la nécessité que le pédiatre et l'endocrinologue adulte se connaissent, la nécessité de transfert des informations, la cohérence dans la prise en charge entre les 2 équipes.

En conclusion, les auteurs expriment que le travail de coopération entre l'équipe pédiatrique, l'endocrinologie adulte et les jeunes adultes apparaît utile pour améliorer le processus de transition[178].

La revue médicale Suisse a édité en février 2015 plusieurs articles concernant la transition en insistant sur l'implication du jeune et le bénéfice des programmes d'éducatons thérapeutiques à ce moment même si tout reste à construire.

En effet la prise en compte des besoins spécifiques des adolescents porteurs de maladies chroniques dans les programmes d'éducation est récente[144].

Les attentes des adolescents sont plus vastes qu'un suivi médical strict mais souhaitent une approche qui s'intéresse non seulement à la maladie mais à leur personne dans sa globalité.

Leur souhait est également d'être acteur de leur soins, soit un partenaire à part entière et de pouvoir s'exprimer et être entendu en tant que tel par le personnel soignant.

De même, la prise de contacts avec les soignants adultes, la coordination, l'implication du médecin traitant et la prise en compte de l'opinion de l'adolescent sont définis comme des éléments clés pour une bonne transition.[177]

f) L'implication du médecin traitant :

Indépendamment du passage des soins spécialisés pédiatriques aux soins spécialisés adultes, les adolescents atteints de maladies chroniques continueront à voir leur médecin traitant, c'est pourquoi il est important qu'il soit informé et impliqué dans le processus. De plus, de façon générale, les consultations avec les spécialistes n'ont pas comme but des soins primaires de santé, et par conséquent ceux-ci ne sont pas faits de manière appropriée ; par ailleurs, les spécialistes eux-mêmes ne se voient pas dans le rôle de fournisseurs de soins primaires.

Ainsi donc, le rôle du médecin traitant est important, doit être défini de manière explicite, et son opinion doit être pris en compte lors de la planification de la transition.

g) La prise en compte de l'opinion de l'adolescent :

Il est important que l'adolescent se sente impliqué dans le processus de transition et ait le sentiment de contrôler son destin. Pour ce faire, il doit avoir un rôle actif dans l'organisation de la transition, par exemple, en prenant lui même les décisions lorsque différentes options sont offertes : choix entre un médecin homme ou femme, un lieu de consultation près de la maison ou du travail/école, etc.

Les équipes de soins de santé des adultes supposent que les adolescents et les jeunes adultes sont des partenaires actifs qui connaissent bien leur trouble, qui sont autonomes et qui sont capables de négocier le système de soins de santé.

Les adolescents, en particulier ceux qui souffrent de troubles chroniques, ne sont peut-être pas prêts et ne sont pas prêts à participer en tant que partenaires actifs à leurs propres soins de santé.

Le partenariat avec le patient joue un rôle clé dans le suivi des maladies chroniques.

5. Différentes approches de la transition

Différentes approches pour aider à cette transition ont été proposées dans la littérature.[179][180]

Cliniques de transition pour adolescents

Cette approche implique la création d'une consultation conjointe gérée par des spécialistes pédiatriques et adultes qui assurent la liaison entre les deux services. Elle présente l'avantage que les collaborateurs (thérapeutes, travailleurs sociaux, etc.) travaillent à la fois dans les soins pédiatriques et les soins adultes et le désavantage qu'il est difficile de mettre en place une telle consultation dans le cadre de certaines spécialités ou dans des services qui regroupent peu de patients.

Un(e) coordinateur (trice)

Dans ce cas, un professionnel de la santé est désigné comme responsable d'assurer le meilleur déroulement possible de la transition. Les avantages de cette approche sont les suivants : ce professionnel peut être représenté par quelqu'un qui travaille dans les deux services (infirmière, thérapeute, etc.) qui connaît par conséquent leur fonctionnement ; les patients et leurs familles ont un point de repère (un visage familier) dans les services d'adultes ; et ce système peut être introduit même dans les services qui comportent peu de patients.

Un modèle mixte

Pendant une certaine période, dans ce modèle, l'adolescent alterne entre les unités pédiatrique et adulte. Il faut alors que le passage d'informations entre les deux unités soit très fluide et qu'elles aient la même approche thérapeutique.

Un éducateur

Cette option fait appel à un éducateur pour établir le lien entre les services. Le rôle de cet éducateur est de créer des groupes de soutien incluant à la fois des jeunes sur le point d'accomplir la transition et des jeunes l'ayant déjà faite. Le but est d'aider les patients à mieux se préparer et à mieux vivre le passage de la pédiatrie au monde adulte.

L'avantage certain de cette approche est qu'elle implique des pairs dans la transition et, en général, les jeunes préfèrent que le transfert se fasse avec un groupe d'amis.

Modèles de transition qui existent :

h) Cadario et coll. ont évalué un programme de transition intra hospitalière chez les enfants et ont comparé une transition structurée des services d'endocrinologie pédiatrique aux services pour adultes avec un traitement non structuré: les sujets accompagnés avaient démontré une amélioration de la régularité des consultations, une amélioration de la satisfaction une année après l'entrée dans le programme. [181]

- HolmesWalker et coll. ont évalué un système de rappel de consultation, un programme incluant des consultations le soir ainsi qu'un support téléphonique par une coordinatrice spécialisée, résultant en une amélioration modérée. [182]
- Van Wallenghem et coll. ont évalué un programme de transition intégrant un système de support téléphonique et administratif personnalisé. Le programme a

montré une amélioration du suivi médical, mais pas d'influence sur les résultats métaboliques à court terme.[183]

- Des plateformes sur internet avec contact indirect entre les patients et les soignants prennent progressivement de l'ampleur et peuvent représenter un espace de rencontre, de dialogue et d'échange d'informations.
- Il existe des protocoles de transition conçus pour la pratique des cliniciens. Ces recommandations suggèrent l'emploi d'une attention plus régulière sur le niveau d'acquisition des compétences des patients afin de les aider dans l'autogestion de leur maladie chronique, et de transmettre une information assez précoce sur les différences entre les équipes médicales pédiatriques et adultes dans leur approche aux soins.[184][185][186]

6. Proposition de programme de transition adapté à notre contexte de soins entre P2 et service endocrino adulte (CHU avicenne, Hopital militaire, endocrinologues adultes dans les différentes régions du Maroc) :

➤ Ce qui existe actuellement :

- ✓ Passage des résidents en endocrinologie en cursus de 4 mois dans le service d'endocrinologie pédiatrique et de ce fait ils peuvent jouer le rôle de coordinateur
- ✓ Suivi parallèle initial des patients en endocrinologie pédiatrique et adulte
- ✓ Absence de transition de soins entre les services de chirurgie pédiatrique et adulte (gynécologie et urologie)
- ✓ Absence de suivi en pédopsychiatrie qui se limite souvent en une consultation dans le cadre de l'assignation du sexe si diagnostic tardif.

➤ Ce que nous proposons :

- ✓ Formation spécialisée des résidents en pédiatrie et en endocrinologie :
diplôme universitaire de transition
- ✓ Usage internet, contact téléphonique
- ✓ Elaborer un site internet au profit des patients atteints d'HCS avec espace patients, et professionnels de santé en arabe et français
- ✓ Instaurer la notion de transition du suivi chirurgical et psychiatrique
- ✓ Etablir une fiche type que le pédiatre doit remplir lors du transfert des patients aux services adultes et ne pas se limiter aux lettres de consultation souvent incomplète et ne pouvant résumer toutes les données du suivi pédiatrique

FICHE DE TRANSITION

Fiche de transition

1- Identification du patient :

- Centre

a- Pays :

b- Ville

c- Suivi :

-CHU

- hôpital régional

-privé

- Patient

a- Nom :.....

b- Prénom :.....

c- Date de naissance : J M A

d- Sexe : M F

e- ATCD :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

f- Situation sociale :

➤ Scolarité :

Pas de perturbation

Retard scolaire

Etudes interrompues

➤ Niveau scolaire :

Analphabète

Primaire

Secondaire

Supérieur

➤ **Travail :**

Travaille

Sans travail

Encore étudiant

➤ Situation matrimoniale :

Célibataire

Marié

Divorcé

Veuf

➤ Problème de fertilité

Non

Oui

Pas encore concerné

➤ Addiction

Non

Oui

Tabac

Alcool

Autre :

➤ Couverture sociale :

Non

Oui type :

Histoire de la maladie

a- **Bloc enzymatique :**

- 21-hydroxylase
 11- β hydroxylase
 3 β - hydroxystéroïdédéshydrogénase
 17 α -hydroxylase

b- **Age du patient au moment du diagnostic :**A etM

c- **Mode de révélation :**

Syndrome de perte de sel :

Désordre du développement sexuel :

Puberté précoce :

HTA :

d- **Carvotype :** 46XX 46XY

e- **Assignation du sexe si DSD :**

f- **Etude génétique :**

- Non faite
 Faite : résultat :.....

g- Traitement reçu :

✓ Médical :

Médicament	Age de début	Dose de début	Dose actuelle	Efficacité		Effets secondaires
				Clinique	biologique	
<input type="checkbox"/> Hydrocortisone
<input type="checkbox"/> Fludrocortisone
<input type="checkbox"/> Androgènes
<input type="checkbox"/> Estroprogestatifs
<input type="checkbox"/> Anti hypertenseurs
<input type="checkbox"/> Autres						
.....						

✓ Chirurgical : nombre de chirurgie :

Chirurgie	Age
<input type="checkbox"/> Hypospadias
<input type="checkbox"/> Vaginoplastie
<input type="checkbox"/> Clitoridoplastie
<input type="checkbox"/> Hystrectomie
<input type="checkbox"/> Colpectomie
<input type="checkbox"/> Autre :

2- Evolution

a- Episode de décompensation d'insuffisance surrénalienne

- Nombre :
- Age de dernière décompensation :.....ans etmois
- cause de décompensation :

b- Puberté

- Age de début de puberté :Ans etmois
- Si Puberté précoce : centrale périphérique

c- Croissance :

d- Obésité et surpoids :

e- Complications gonadiques

- Inclusions testiculaires :
- Hyperandrogénie :
- Trouble du cycle :

f- complications de la chirurgie des organes génitaux :

g- complications psychologiques :

3- Examens clinique actuel :

- Signes fonctionnels :
- Observance thérapeutique : bonne mauvaise
- Taille finale : cm normale -.....DS +.....DS
- Poids actuel :Kg normal -.....DS +.....DS
- IMC : kg/m² normal surpoids obésité
- Hirsutisme : oui non

- **Examen gynécologique chez femme**

- Cycles : réguliers irrégulier
- Stade pubertaire : S P
- taille du Clitoris :
- vagin :
- Urètre :
 - Canal commun avec le vagin persistant oui non
 - Miction anormale dirigé vers l'avant oui non
 - Incontinence urinaire d'effort oui non
 - Bonne distance uréthro vaginale : oui non

- **Chez l'homme :**

- **Stade pubertaire : G P**
- **Orifice urétral : normal : hypospadias**
- **inclusions testiculaires : oui non**

Derniers examens complémentaires :

- **Bilan Biologique** : sous hydrocortisone : mg/jfludrocortisone : µg/j

	<u>Valeur</u>	<u>Normale</u>	<u>Elevé</u>	<u>Basse</u>
▪ 17-HOP
▪ Cortisol 8h
▪ DOC
▪ Composé S
▪ SDHEA
▪ X4androsténédione
▪ Testostérone
▪ LH
▪ FSH
▪ Estradiol
▪ Glycémie
▪ Natrémie
▪ kaliémie
▪ Rénine

- Age osseux :..... âge chronologique correspondant :

- Echographie pelvienne :

- Echographie testiculaire :



Conclusion

La découverte d'un cas d'HCS impose une enquête familiale, une manière de poser précocement le diagnostic en dosant la 17 OHP et éventuellement en combinaison avec le teste moléculaire du gène de la CYP21, et ainsi traiter rapidement et prévenir d'éventuelle complications psychologiques et permettre une croissance , une puberté normale et une fertilité satisfaisante.

La prise en charge de ces patients devra être multidisciplinaire avec une coopération entre endocrino-pédiatre et endocrinologue pour la prise en charge de l'aménorrhée, l'obésité , l'hirsutisme et l'infertilité probablement en rapport avec l'hyperandrogénie mal contrôlée, une coopération entre le chirurgien pédiatre et le gynécologue pour proposer une reconstruction chirurgicale de qualité sans oublier les suivi psychologique vu le vécu médico-chirurgical ancien et lourd de la pathologie.

Le diagnostic prénatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales repose sur le dosage de la 17 hydroxyprogestérone dans le liquide amniotique à 10 semaines d'aménorrhée [187]. De même, un traitement à base de dexaméthasone au tout début de la grossesse [188] permet d'éviter la virilisation d'un fœtus fille.

Une transition réussie devrait inclure un plan détaillé de prise en charge pour l'adolescent et sa famille avec comme but le gain d'une autonomie et d'un suivi médical régulier chez le

jeune adulte. Une prise en charge concertée entre infirmières cliniciennes, endocrinologues pédiatres et adultes au sein d'une clinique de transition facilite ce processus crucial avec la mise en place de guidelines et de protocoles d'évaluation post transition.

Le processus de transition devrait également tenir compte des besoins médicaux, psychosociaux, éducatifs, cognitifs, émotionnels et professionnels ainsi que de la préparation du patient.

Il reste des progrès à réaliser quant à l'organisation de ce programme et en particulier sur l'information, l'éducation thérapeutique, et aussi le contact entre les soignants.



Résumés



RESUME

Titre : Hyperplasie congénitale des surrénales complications et transition à l'âge adulte

Nom de l'auteur : El karaoui Saloua

Mots clés : hyperplasie congénitale des surrénales, hyperandrogénie, ovaires polykystique , puberté précoce , transition

L'objectif est de décrire les complications de l'HCS, les difficultés rencontrées lors du transfert vers les soins pour adulte, et proposer un moyen de transition adéquat, afin de limiter les complications au long cours et d'améliorer la qualité de vie de nos patients

Matériels et méthodes : Etude rétrospective inclus les patients présentant une forme classique d'HCS en âge de puberté ayant déjà bénéficié d'une consultation en service d'endocrinologie adulte

Résultat : 5 observations : patients en âge de puberté dont 2 filles, 1 garçon et 2 filles élevées garçon ; avec HCS compliqué de pseudo puberté précoce, obésité, petite taille finale, OPK, hirsutisme, aménorrhée suite a un traitement chirurgical incomplet, hyperplasie nodulaire des surrénales, et complications psychologiques ;

Et chez qui nous avons rencontré des difficultés de transition, la raison pour laquelle on a essayé d'établir une fiche de transition pour faciliter le transfère au service de soin adulte.

Discussion : l'HCS est une pathologie lourde de gestion difficile vu les complications multiples

Transition : moments crucial de la prise en charge vu les particularités de la période d'adolescence .

Une transition organisée et coordonnée aux soins adultes pour les jeunes patients présentant une HCS devrait englober ces éléments clé : la préparation, l'implication de la famille, la prise de contact et coordination avec les soignants adultes au moment du transfert, l'implication du médecin traitant, la prise en compte de l'opinion de l'adolescent.

Conclusion : il reste des progrès à réaliser quant à l'organisation de ce programme et en particulier sur l'information, l'éducation thérapeutique, et aussi le contact entre les soignants.

ABSTRACT

Congenital hyperplasia of the adrenal complications and transition

author name: El karaoui saloua

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, hyperandrogenism, polycystic ovaries, early puberty, transition

The objective: is to describe the complications of CAH, the encountered difficulties during treatment to adult care, and propose an adequate transitional means, In order to limit long-term complications and improve the quality of life of our patients

Materials and methods: We included patients with a classical form of CAH of puberty age who had already benefited from an in-patient consultation of adult endocrinology; And excluded incomplete files.

Result

5 observations: patients of pubertal age with complicated CAH of early pseudo puberty, obesity, small final size, Polycystic ovaries, hirsutism, amenorrhea following incomplete surgical treatment, adrenal nodular hyperplasia

Discussion:

The CAH is a difficult pathology of difficult management considering the multiple complications requiring multidisciplinary care,

Transition: crucial moments of care given the peculiarities of the adolescence period and the risk of patients losing their sight.

An organized and coordinated transition to adult care for young CAH patients should encompass these key elements: preparation, involvement of the family, contact and coordination with adult caregivers at the time of transfer, involvement of Physician, taking into account the opinion of the adolescent

Conclusion: There is still progress to be made in organizing this program and in particular on information, therapeutic education and also contact between caregivers.

ملخص

العنوان: تضخم الغدة الكظرية الخلقية المضاعفات والانتقال إلى سن الرشد

اسم المؤلف: القروي سلوى

كلمات البحث: تضخم خلقي الكظرية، فرط الأندروجينية، تكيس المبايض، البلوغ المبكر، والانتقال

الهدف: وصف مضاعفات تضخم الغدة الكظرية الخلقية ، والصعوبات التي واجهتها أثناء نقل إلى رعاية الكبار، واقتراح وسائل الانتقال السلس للحد من المضاعفات على المدى الطويل وتحسين نوعية الحياة لمرضاها. المواد والطرق: وتشمل دراسة استعادية المرضى الذين يعانون من الشكل التقليدي لتضخم الغدة الكظرية الخلقية في سن البلوغ و المستفيدين من العلاج في قسم امراض الغدد للكبار

النتيجة: (5 تعليقات) : فتاتان في سن البلوغ ، (1 صبي و 2 الفتيات و فتاتين ربينا كفتى) تضخم الغدة الكظرية الخلقية مع شبه البلوغ المبكر، والسمنة، وصغر الحجم، تكيس المبايض النهائي، الشعرانية، انقطاع دم الحيض بسبب تدخل/ علاج جراحي غير تام وتضخم الغدة الكظرية ، و التعقيدات النفسية. اثناء هذا العمل التقينا صعوبات التي تمر بمرحلة انتقالية، ولذلك حاولنا وضع وثيقة انتقالية لتسهيل التحويل إلى خدمة رعاية الكبار.

مناقشة: تضخم الغدة الكظرية الخلقية من الأمراض الثقيلة نظرا لمضاعفاتها المتعددة التي تستلزم رعاية متعددة التخصصات،

الانتقال: لحظات تلتزم قسطا وفيرا من الرعاية تحترم خصوصيات فترة المراهقة و احترازا من فقدان المرضى

ان عملية نقل و تحويل مرضى التضخم الغدة الكظرية الخلقية الى قسم الكبار يجب ان تتضمن هاته العناصر الرئيسية: إعداد وإشراك الأسرة، مما يجعل الاتصال مع الكبار ومقدمي الرعاية اثناء التحويل ، وإشراك الطبيب، مع الأخذ بعين الاعتبار رأي المراهقين

الخلاصة: أنه لا يزال هناك إحراز تقدم في تنظيم هذا البرنامج وعلى وجه الخصوص على المعلومات، وتثقيف المرضى، وكذلك التنسيق بين المتدخلين في العملية العلاجية



Bibliographie

- [1] D. Samara-Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC ; endocrinologie-nutrition [10-015-B-20].
- [2] M. G. Forest, V. tardy, M. nicolino, M. david, Y. morel: 21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. Ann. endocrinol, 2005; 66, 3: 225-232
- [3] Amri F, Ntroudi, S.Fejji.
Hyperplasie congénitale des surrénales: aspects épidémiologiques et évolutifs. Revue.Maghreb.Ped, 1997.II (5)
- [4] De Crecchio L: Sopra un caso di apparenze virili in una donna. Morgagni 1865; 7:154
- [5] Melvin M.
Further studies on the treatment of CAH with cortisone.Effect of cortisone and compound β in infants with disturbed electrolyte metabolism.Pediatric .1998, 102
- [6] Anthony J, Swerdlaw D.
Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. J. pedia, 1998, 133(4)
- [7] Forest M.G, David M.
Diagnostic et traitement anténatals de l'hyperplasie congénital des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. Rev. Prat 1991, 41(13)

- [8] Decourt MJ, Jayle MF, Baulieu E: Virilisme cliniquement tardif avec excretion de pregnanetriol et insuffisance de la production du cortisol. Ann Endocrinol (Paris) 1957; 18:416
- [9] Deneux H, Tardy V, Dib A et Al. J. Clin. Phenotype- genotype correlation in 56 women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. Endocrino l. Metab. 2001, 86(1)
- [10] HansH,Rivkees S, Cowley D et Al Home monitoring of 17OHP levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples. J. Pediatr. 1999, 134(2)
- [11] Meer A. Duprey J. Fiet P et Coll. Hyper androgénie par déficit en 3 β hydroxy steroide déshydrogénase à révélation tardive Presse. Med 1994, 23, 1339-43.
- [12] M.-B. Galand-Portier, F. Kuttenn Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par déficit partiel en 21-hydroxylase. EMC Endocrinologie-Nutrition [10-015-B-25] Doi : 10.1016/S1155-1941(07)44867-3
- [13] http://it.wikipedia.org/wiki/Luigi_De_Crecchio
- [14] http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/endo.pdf
- [15] Atlas d'histologie humaine et animale

- [16] cour « les glandes endocrines » Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) Dr. Chantal KOHLER
- [17] <https://www.fichier-pdf.fr/2010/04/17/zis9cci/>
- [18] guide médecin – PNDS « hyperplasie congénitale des surrénales »
- [19] HAS www.has-sante.fr Pathologies chroniques : les enjeux de la transition
- [20] : item 38 : puberté normale et pathologique
- [21] Item 255 : Insuffisance surrénale
Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM)
- [22] SULTAN CH.
Physiopathologie des anomalies de la différenciation sexuelle. Rev fr gynécol obstet, 1986, 81, 307-313.
- [23] Wedell A. An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia : diagnostic and therapeutic aspects. J Pediatr Endocrinol Metab 1998 ; 11 : 581-9.
- [24] KUTTENN F. , PERBY S., LÉBOUC Y.
Anomalie de la différenciation sexuelle. Méd. Reprod. Mauvais JARVIS P. - Gynécologie endocrinienne, R. Situk Ware, 2e ed, Paris, 1988 - pp 282 - 213.
- [25] Empirauger B, KULTENNF. Les dystrophies ovariennes polykystiques, critères diagnostiques et traitement. Press Med 1995 ; 24 : 863-8.
- [26] Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB Jr. Late onset 21 hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. Ann Intern Med 1982 ; 96 : 143-8.

- [27] New MI. Polycystic ovarian disease and congenital and late-onset adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988 ; 17 : 637-48.
- [28] Dubourdieu S, Charbonnel B. Ovaires polykystiques et kystes fonctionnels de l'ovaire. *Encycl Med Chir (Paris, France) Gynécologie*, 133–A-10, *Endocrinologie Nutrition*, 10-027-C-10, 1995. 12 p.
- [29] Azziz R, Zacur HA. 21 hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 577-84.
- [30] Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JE, Cuttler L, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1328-33.
- [31] MAHOU DEAU. J.
Trouble de la différenciation sexuelle. *Ency Med Chir, Gynécologie*, 1979, 30, 419 - 423.
- [32] JOB J.C.
Devenir à long terme des ambiguïtés sexuelles.
Méd foetale Echographie gynécol, 1991, 8, 44 - 46.
- [33] Puberté précoce centrale au cours des hyperplasies congénitales des surrénales : quel mécanisme ? A. Bettaibi (Dr) *, Y. Hasni (Dr) , A. Maaroufi (Pr) , M. Kacem (Pr) , M. Chaieb (Pr) , K. Ach (Pr) Service d'endocrinologie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie
- [34] *Journal of Clinical Ultrasound* 41 February 2013
- [35] <http://www.chu-rouen.fr/page/puberte-precoce>

- [36] Puberté précoce centrale : prise en charge thérapeutique Marie NDIGO, Ariane BLANC, Olivier BOURDON et la participation du comité de rédaction ; Doosssi ieerrdduuCCNNHHIIMM 2010 Tome XXXI, 6
- [37] <http://www.sfendocrino.org/article/384/item-38-ndash-puberte-normale-et-pathologique>
- [38] puberté précoce cf 29 témoins (Abdalmonem Al, Glasgow 2009-10)
- [39] Tanner JM et al, Arch Dis Child 1970 ; 45:755.
- [40] Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. Auxologie, méthodes et séquences. Laboratoires Théraplix, Paris,1979
- [41] Item 36 RETARD DE Auteurs : Thomas EDOUARD et Maithé TAUBER
Réfèrent : Pr Maithé TAUBER (tauber.mt@chu-toulouse.fr)
Version 2008CROISSANCE STATURO-PONDERAL
- [42] Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist. University Press, Stanford, 1959.
- [43] Bayley N, Pinneau SR, J Pediatr 1952 ; 40:423.
- [44] Muthusamy, K., et al., Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 95(9): p. 4161-72.
- [45] Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. Pediatr Res, 1997. 41(1): p. 30-3

- [46] Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Colline SC, et al. Les caractéristiques cliniques d'une cohorte de 244 patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:...4429-38 [Article PMC gratuit] [PubMed]
- [47] Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB. Examen clinique: hauteur adulte chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales: Un examen et une méta - analyse systématique J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:... 4161-72 [PubMed]
- [48] Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Les résultats à long terme chez les adultes mâles à l' hyperplasie congénitale des surrénales classique J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:... 3070-8 [PubMed]
- [49] Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosage pendant la puberté chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales classique: Une recommandation fondée sur des preuves J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:... 3882-8 [PubMed]
- [50] Grigorescu-Sido, A., et al., Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. Horm Res, 2003. 60(2): p. 84-90.
- [51] Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty
Ayla Guven, Ayşe Nurcan Cebeci, Suna Hancili
Goztepe Education and Research Hospital, Pediatric Endocrinology Clinic, İstanbul, Turkiye Received 27-05-2014, Accepted 18-09-2014

- [52] Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Van't Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3525-30.
- [53] Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, et al. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5680-8.
- [54] Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3926-9.
- [55] Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002;87:139-44.
- [56] Muirhead S, Sellers EA, Guyda H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002;141:247-52.
- [57] Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fekete C, et al. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2624-33.
- [58] James WD. Acné. *Clinical Practice. N Engl J Med* 2005;352:1463–72.
- [59] Volkl, T.M., et al., Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*, 2006. 117(1): p. e98-105.

- [60] Knorr, D. and S.G. Hinrichsen de Lienau, Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Jpn*, 1988. 30 Suppl: p. 89-92
- [61] Cornean, R.E., P.C. Hindmarsh, and C.G. Brook, Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child*, 1998. 78(3): p. 261-3.
- [62] Arlt, W., et al., Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(11): p. 5110-21.
- [63] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dossier d'évaluation de l'acte : PAQK007 – Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique. Paris: Anaes [www.has-sante.fr]; 2004.
- [64] Obesity and familial predisposition are significant determining factors of an adverse metabolic profile in young patients with congenital adrenal hyperplasia. Moreira RP, Villares SM, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TA - *Horm Res Paediatr* - January 1, 2013; 80 (2); 111-8
- [65] Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG - *Arch. Dis. Child.* - March 1, 1998; 78 (3); 261-3
- MEDLINE is the source for the citation and abstract for this record
- [66] Ferguson MA, Gutin B, Lena, Karp W, Humphries ME. Effects of exercise training and its cessation on component of the insuline resistance syndrome in obese children. *Int J Obes* 1999;22:889–95.
- [67] Menik M, Blaak EE, Corpeleijn F. Lifestyle intervention akkoordien to general recommendations improves glucose tolerance. *Obes Res* 2003; 11:1588–96.

- [68] Radziuk J. Insulin sensitivity and diets measurement : structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4426–33.
- [69] Pall M, Azziz R, Beires J, et al: The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2010; 94:684
- [70] Sartorato P, Zulian E, Benedini S, et al: Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1015
- [71] Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al: Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:110
- [72] Dereli D, Ozgen G, Buyukkececi F, et al: Platelet dysfunction in lean women with polycystic ovary syndrome and association with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2263
- [73] Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. Bachelot A1, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, Dulong J, Touraine P, Polak M. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010. pii: 326275. doi: 10.1155/2010/326275. Epub 2010 Sep 28.
- [74] Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146-70.

- [75] Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X et al. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163:165-9.
- [76] Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 1105–20.
- [77] Bachelot A, Chabbert-Bufferet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen treatments. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010 ; 71 : 19–24.
- [78] Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 642–6.
- [79] Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis : comparison of dexamethasone with cyproterone acetate. *Klin Wochenschr* 1990 ; 68 : 597–601.
- [80] Radziuk J. Insulin sensitivity an diets measurement : structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4426–33.
- [81] De Leo, La Marca A, Petraglia F. Insulin –lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633–66.
- [82] Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformine in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951.
- [83] Strauss JF, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol* 1999;13:800-5.

- [84] Robin G, Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Decanter C, Dewailly D. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2012. p. 149-60.
- [85] Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Decanter C. Polycystic ovary syndrome: a model of follicular excess. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:405-8.
- [86] Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol* 2010;71:8-13.
- [87] Bachelot A. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2012. p. 139-48.
- [88] Robin G, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D, de Lille C. Déficiences en 21-hydroxylase et fertilité féminine. *Med Reprod Gynecol Endocrinol* 2012;14:226-35.
- [89] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352: 1223–36.
- [90] Chabbert-Buffet N, Droumaguet C, Salenave S, Bry H, Young J . Hirsutisme et hyperandrogénie : stratégie diagnostique et principes du traitement. *Med Clin Endocrinol Diab* 2011;50:53-60.
- [91] Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, et al: Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 60:456, 1993
- [92] Saxton DW, Farquhar CM, Rae T, et al: Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol* 97:695, 1990
- [93] :Pediatrics. 2007 Mar;119:

- [94] Bachelot A, Touraine P, Prise en charge à l'âge adulte des hyperplasies congénitales des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, *Presse Med* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.10.006>
- [95] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365:2125-36.
- [96] Young J, Tardy V, de la Perrière AB, Bachelot A, Morel Y, French Society of Endocrinology. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010;71:14-8.
- [97] Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kuttan F et al. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1391-6.
- [98] Steroid 21-hydroxylase deficiencies and female infertility: Pathophysiology and management: *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 42, Issue 6, June 2014, Pages 422–428
- [99] Premawardhana LD, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Long-term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:327-32.
- [100] Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, Laborde K, Pinto G, Samara D et al. Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2007;67:268-76
- [101] Casteras, A., et al., Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. 70(6): p. 833-7.

- [102] :Gastaud, F., et al., Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(4): p. 1391-6.
- [103] Krone N, Wachter I, Stefanidou M, Roscher AA, Schwarz HP. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:523-9.
- [104] Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y et al. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2012;167:499-505.
- [105] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC, Hermus AR. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:209-20.
- [106] Congenital adrenal hyperplasia - how to improve the transition from adolescence to adult life. Kruse B I, Riepe FG, Krone N, Bosinski HA, Kloehn S, Partsch CJ, Sippell WG, Mönig H.
- [107] Bachelot A, Touraine P, Prise en charge à l'âge adulte des hyperplasies congénitales des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, *Presse Med* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.10.006>
- [108] Falhammar, H., et al., Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 166(3): p. 441-9
- [109] Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular tumour of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 1988;12:503-13.

- [110] Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(9): p. 3674-80.
- [111] Prader A, Z.M., Illig R, Normal spermatogenesis in adult males with congenital adrenal hyperplasia after discontinuation of therapy. *Congenital adrenal hyperplasia*, Baltimore University. Park Press; 397
- [112] Valentino, R., et al., Success of glucocorticoid replacement therapy on fertility in two adult males with 21-CAH homozygote classic form. *J Endocrinol Invest*, 1997. 20(11): p. 690-4.
- [113] Radfar, N., et al., Evidence for endogenous LH suppression in a man with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977. 45(6): p. 1194-204.
- [114] Speiser, P.W., et al., Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(9): p. 4133-60.
- [115] Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC, Donadille B, Dulon J, et al. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2008;158:879-87.
- [116] Cabrera, M.S., M.G. Vogiatzi, and M.I. New, Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(7): p. 3070-8

- [117] Reisch, N., et al., High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1665-70.
- [118] Giampaolo, B., Brogi, G., Vivaldi, MS et al. *J Endocrinol Invest* (1996) 19: 745. doi: 10.1007 / BF03347878
- [119] Van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, Van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3904-7.
- [120] *Diabetes & Metabolism* Vol 33, N° Spe1 mars 2007 p. 111
- [121] *Journal de radiologie* volume 87, issue 0, octobre 2006, page 1371
- [122] *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2003
- [123] Treatment and Outcome of Congenital Adrenal Hyperplasia: Current Reconstructive Surgery Richard C. Rink*, Benjamin Whittam† *Robert A. Garrett Professor, Pediatric Urologic Research, Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, †Fellow, Pediatric Urology, Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA; 2014
- [124] Le nerf dorsal du clitoris : de l'anatomie à la chirurgie reconstructrice du clitoris The dorsal nerve of the clitoris: Surgical applications V. Balayaa,b, A. Aubinc, J.-M. Rogezc, R. Douarda,d,*e, V. Delmasa,f a URDIA EA 4465, université Paris Descartes, Internet le 23 janvier 2014

- [125] Chirurgie féminisante des pseudo-hermaphrodismes féminins par hyperplasie congénitale des surrénales M. Braiki (Dr) a,*, I. Miniaoui (Dr) b, A. Nouri (Pr) a a Département de chirurgie pédiatrique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.614> , 2016
- [126] [126] Résultats de la chirurgie dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (PHF) S. Ouahid (Pr) a,*, D. Meskine (Pr) a, A.E.M. Haddam (Pr) a,L. Osmane (Dr) b a Hôpital Ibn Ziri, Alger <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.482>
- [127] Meyer-Bahlburg HFL. Gender assignment and reassignment in intersexuality: controversies, data, and guidelines for research. *Adv Exp Med Biol* 2002;511:199–223.
- [128] Sytsma SE, editor. *Ethics and intersex*. Dordrecht: Springer; 2006.
- [129] American Academy of Pediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. *Pediatrics* 1996;97:590–4
- [130] Harbeck-Weber C, Fisher JL, Dittner CA. Promoting coping and enhancing adaptation to illness. In: Roberts MC, editor. *Handbook of pediatric psychology*. 3rd edition New York, London: Guilford; 2003. p. 99–118.
- [131] Money J, Lamacz M. Genital examination and exposure experienced as nosocomial sexual abuse in childhood. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:713–21.
- [132] Creighton S, Alderson J, Brown S, Minto CL. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. *BJU International* 2002;89:67– 72.
- [133] Phillips S, Friedman SB, Seidenberg M, Heald FP. Teenagers' preferences regarding the presence of family members, peers, and chaperones during examination of the genitalia. *Pediatrics* 1981;68:665–9.

- [134] Nordenskjold, A., et al., Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(2): p. 380-6.
- [135] Nermoen, I., et al., Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *Eur J Endocrinol*. 163(3): p. 453-9.
- [136] Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fekete C, et al. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2624-33.
- [137] Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002;87:139-44.
- [138] White PC, Speiser PW. Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:273-88.
- [139] Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2701-8.
- [140] Thibaud E, Drapier-Faure E. Anomalies de la différenciation sexuelle : diagnostic et prise en charge à l'adolescence. In: *Gynécologie de l'adolescente*. Paris: Masson; 2005
- [141] Carel JC, Linglart A, Roger M, Lalhou N, Chaussain JL. When and how to treat a central precocious puberty? *Arch Pediatr* 2002 ; 9 (Suppl 2) : 237s-239s.

- [142] Bizouard P. Puberté normale et pathologique, développement psychologique à l'adolescence, ENC, objectif 38, 2008.
- [143] Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions : Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003;33:309-11
- [144] Transition aux soins adultes : une vue d'ensemble. A Meynard, A-E Ambresin, J-C Suris. *Rev Med Suisse* 2015 : 434-437
- [145] Kruse B, Riepe FG, Krone N, et al: Congenital adrenal hyperplasia e how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:343
- [146] Grosse SD, Schechter MS, Kulkarni R, et al: Models of comprehensive multidisciplinary care for individuals in the United States with genetic disorders. *Pediatrics* 2009; 123:407
- [147] La transition des jeunes ayant des besoins particuliers vers les soins pour adultes M.Kaufman, J.Pinzon, Société canadienne de pédiatrie *Paediatr Child Health* 2007;12(9):789-93
- [148] Diabetes in the Adolescent : Transitional Issues. Sarah K.Lyons, Ingrid M.Libman, and Mark A.Sperling. *JCEM* vol98, N°12, Déc 2013, 2890
- [149] La transition des soins pédiatriques aux soins adultes des adolescents souffrant d'affections chroniques. J-C Suris, F Dominé,Cakré. *Rev Med Suisse* 2008;4:1441-4
- [150] Transition en Diabétologie M Hauschild, E Elowe-Gruau, A Dwyer, M-P Aquarone et coll. *Rev Med Suisse* 2015 ; 450-45

- [151] Un programme d'éducation thérapeutique centré sur la transition des patients, avec endocrinopathie chronique, entre les services d'endocrinologie pédiatrique et adulte Sabine Malivoir, Carine Courtilot, Anne Bachelot, Zeina Chakhtoura, Isabelle Tédédor, Philippe Touraine Presse Med. 2016; 45: e119–e129 en ligne sur / on line on www.em-consulte.com/revue/lpm www.sciencedirect.com 2016.
- [152] : Prise en charge des jeunes patients avec endocrinopathies pédiatriques chroniques : les défis d'une transition souvent difficile F. Phan-Hug M. Hauschild A. Dwyer N. Pitteloud Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 2170-4, 2012
- [153] Congenital adrenal hyperplasia how to improve the transition from adolescence to adult life : B.Kruse F.G.Riepe N.Krone H.A.G.Bosinski S.Kloehn C.J.Partsch W.G.Sippell H.Monig congenital adrenal hyperplasia ... exp clin endocrinol diabetes 2004; 112:343-355
- [154] The challenge of delivering endocrine care and successful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: experience in a single centre over 18 years Helena Gleeson*, Joanne Davis†, Julie Jones†, Elaine O'Shea† and Peter E. Clayton†,‡ Clinical Endocrinology (2013) 78, 23–28
- [155] McDonagh JE, Kaufman M: The challenging adolescent. Rheumatology 2009; 48:872
- [156] Callahan ST, Winitzer RF, Keenan P. Transition from pediatric to adult-oriented health care : A challenge for patients with chronic disease. Curr Opin Pediatr 2001; 13:310-6.

- [157] Scal P, Evans T, Blozis S, Okinow N, Blum R. Trends in transition from pediatric to adult health care services for young adults with chronic conditions. *J Adolesc Health* 1999;24:259-64.
- [158] Giedd JN: The teen brain: insights from neuroimaging. *J Adolesc Health* 2008; 42:335-104. Kelly AM, Kratz B, Bielski M, et al: Implementing transitions for youth with complex chronic conditions using the medical home model. *Pediatrics* 2002; 110(6 Pt 2):1322
- [159] Sanders LM, Shaw JS, Guez G, Baur C, Rudd R. Health literacy and child health promotion: Implications for research, clinical care, and public policy. *Pediatrics* 2009;124(Suppl. 3):S306-14.
- [160] Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? *Arch Dis Child* 1999;81:271-5.
- [161] Soanes C, Timmons S. Improving transition: A qualitative study examining the attitudes of young people with chronic illness transferring to adult care. *J Child Health Care* 2004;8:102-12.
- [162] Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child* 2004;89:943-9.
- [163] Watson AR. Problems and pitfalls of transition from paediatric to adult renal care. *Pediatr Nephrol* 2005;20:113-7
- [164] Suris JC, Domine F, Akre C. The transition from pediatric to adult care of chronically ill adolescents. *Rev Med Suisse* 2008;4:1441-4.
- [165] Downing J, Gleeson HK, Clayton PE, et al. Transition in endocrinology : The challenge of maintaining continuity. *Clin Endocrinol* 2012 ; epub ahead of print.

- [166] Rosen D: Between two worlds: bridging the cultures of child health and adult medicine. *J Adolesc Health* 1995; 17:10
- [167] Kieckhefer GM, Trahms CM: Supporting development of children with chronic conditions: from compliance toward shared management. *Pediatric Nursing* 2000; 26:354
- [168] Prieur AM, Deslandre C, Lemelle I. La continuité des soins en rhumatologie pédiatrique. *Arch Pediatr* 2007;14:665–7.
- [169] Courtillot C, Léger J, Polak M, Golmard JL, Touraine P. Monocentric study of 112 consecutive patients with childhood onset GH deficiency around and after transition. *Eur J Endocrinol* 2013;169:587–96.
- [170] Diabetes UK. Care recommendation. Transition from paediatric to adult services. London: Diabetes UK; 2008, www.diabetes.org.uk/upload/About%20us/Transition%20from%20paediatric%20to%20adult%20services.doc.
- [171] Tubiana-Rufi N, Lahaie E, Jacquin P, et al. Le passage des adolescents diabétiques de la pédiatrie à la médecine pour adultes : être ou ne pas être perdu en transit ? *Arch Pédiatr* 2007;14:659-61
- [172] Tubiana-Rufi N, Du Pasquier L, Jacquin P, et al. Transition of care from paediatric to adult services in type 1 diabetes adolescents. To be or not to be lost in translation? In: Abstracts of the 35th Annual Meeting of the international Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), September 2-5, 2009; Ljubljana, Slovenia. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl.11):60 [Abstract P094].

- [173] Tubiana-Rufi N, Du Pasquier-Fediaewsky L, Jacquin P, et al; Groupe Collaboratif Pass'Âge. Étude longitudinale de la transition de la pédiatrie à la médecine pour adultes chez les jeunes patients diabétiques en Ile de France. *Diabetes Metab* 2010;36(Special issue 1):A20 [Abstract O74].
- [174] Godbout A, Tejedor I, Malivoir S, Polak M, Touraine P. Transition from paediatric to adult healthcare-assessment of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr* 2012; 78:247–55.
- [175] Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, et al. Adolescence: A foundation for future health. *Lancet* 2012; 379:1630-40.
- [176] La transition des soins pédiatriques aux soins adultes des adolescents souffrant d'affections chroniques. J-C Suris, F Dominé,Cakré. *Rev Med Suisse* 2008;4:1441-4
- [177] La transition des jeunes ayant des besoins particuliers vers les soins pour adultes M.Kaufman, J.Pinzon, Société canadienne de pédiatrie *Paediatr Child Health* 2007;12(9):789-
- [178] Transition en diabétologie : évaluation du vécu du processus.S Dubetout,C Morin, N Pueh, C Le tallec, Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse.AFDET, Congrès Santé Education 2014
- [179] Rosen DS.Transition of young people with respiratory diseases to adult health care. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:124-31.
- [180] Watson AR. Problems and pitfalls of transition from paediatric to adult renal care. *Pediatr Nephrol* 2005;20:113-7.
- [181] Cadario F, Prodam F, Bellone S, et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service : A hospitalbased approach. *Clin Endocrinol* 2009;71:346-50.

- [182] Holmes-Walker DJ, Llewellyn AC, Farrell K. A transition care programme which improves diabetes control and reduces hospital admission rates in young adults with Type 1 diabetes aged 15-25 years. *Diabet Med* 2007;24:764-9.
- [183] Van Wallegem N, Macdonald CA, Dean HJ. Evaluation of a systems navigator model for transition from pediatric to adult care for young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1529-30.
- [184] Rutishauser C, Akre C, Suris JC. Transition from pediatric to adult health care : Expectations of adolescents with chronic disorders and their parents. *Eur J Pediatr* 2011;170:865-71.
- [185] Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182-200.
- [186] Peters A, Laffel L. Diabetes care for emerging adults : Recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems : A position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011;34:2477-85.

- [187] RAUX- DEMAY M.C. , MORNET E. Early prenatal diagnosis of 21 - hydroxylase deficiency. New Engl. J. Med. 1990 ; 322 : 111-115.
- [188] DAVID M.N, FOREST M.G. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting of 21- hydroxylase deficiency. J. Pediatr. 1984 ; 105 : 799-803.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مرضي هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 14

سنة: 2017

تضمن الغدة الكظرية، المضاعفات والإنتقال إلى سن الرشد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: سلوى القروي

المزدادة في: 26 غشت 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تضمن الغدة الكظرية - فرط الأندروجينية - تكيس المبيض -
البلوغ المبكر والإنتقال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد العالي بنتهيلا أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد: أحمد كوزي أستاذ في طب الأطفال
أعضاء	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية
	السيدة: فاطمة جابويريك أستاذة في طب الأطفال
	السيدة: أمال تهيمو إزكا أستاذة في طب الأطفال