



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018Thèse N° 89

L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES CHEZ L'ENFANT

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/05/2018

PAR

Mlle : Layla EL HIZAZI

Née le 17/09/1991 en LIBYE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hyperplasie congénitale des surrénales-déficit en 21 Hydroxylase-syndrome de
perte de sel-anomalie de différenciation sexuelle.

JURY

Mr. **M.BOUSKRAOUI**

Professeur de Pédiatrie et Doyen de la Faculté de
médecine et de Pharmacie de Marrakech

PRESIDENT

Mme. **G.DRAIS**

Professeur agrégée de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. **M.OULAD SAIAD**

Professeur de chirurgie pédiatrique

JUGES

Mr. **F.M.R.MAOULAININE**

Professeur agrégé de Pédiatrie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبّئت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





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.

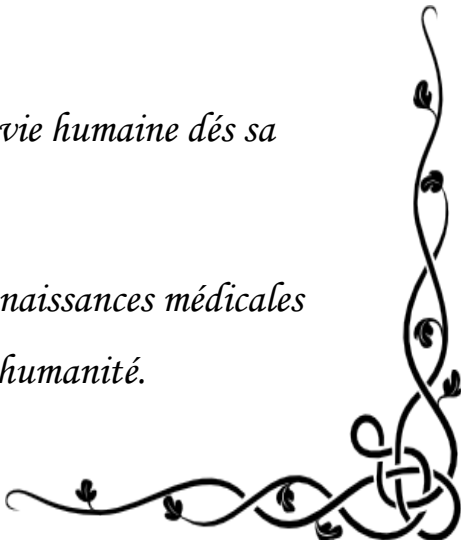
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





LISTE DES

PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie–chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirumaxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie

ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl Mrabih Rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAHA Hicham	Pneumo-phtisiologie

AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo-phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation

GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 

الله

*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



A mes Très Chers Parents (ElGhaliya et Mohammed).

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.

A mon cher frère Rabie

Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour, tes sacrifices inoubliables, ton encouragement tout au long de ma carrière m'ont permis de concrétiser mes objectifs. Les phrases me manquent en ce moment pour t'exprimer ma grande reconnaissance et mon admiration profonde.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma chère sœur Meriem

Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour t'exprimer mon profond amour et l'immense reconnaissance pour tout le courage et le sacrifice dont tu as fait preuve durant toutes mes études.

Je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.



A la mémoire de ma très chère soeur Houda

A tous mes oncles et tantes

Merci pour votre soutien, encouragements, et les conseils qui m'ont été d'une aide précieuse. J'espère que vous trouverez ici le témoignage de ma profonde affection.

Que Dieu vous protège

A tous mes cousins et cousines.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A tous mes amis et collègues de promotion.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Pr. M. BOUSKRAOUI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre sens professionnel. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.

Permettez-nous de vous exprimer, cher maître, notre profonde gratitude et notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :

Pr. G. DRAIS

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Vous nous avez reçu en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être digne de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. M. OULAD SAJAD

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous avons apprécié votre rigueur, votre gentillesse et nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle.

Veillez accepter, cher maître, dans de travail l'assurance de notre grande estime et notre profond respect.



A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE :

Pr. F.M.R. MAOULAININE

Vous nous faites le grand honneur de prendre part au jugement de ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, vos qualités professionnelles qui ont toujours suscité notre admiration.

Veillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE :

Pr. N. ABOUSSAIR

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Vous avez en permanence suscité notre admiration par votre ardeur et votre amour à exercer votre profession.

Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

*A tout le personnel du service de pédiatrie du CHU Med VI Marrakech
Au docteur Rabie Elqadiry*

*Je suis reconnaissant de l'aide apportée tout au long de ce travail.
Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.*

A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail...



LISTE DES ABREVIATIONS



11 β OH : 11 β hydroxylase

17 OHP : 17 hydroxy progestérone

21-OH : 21 hydroxylase

3 β HSD : 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase

AC : âge chronologique

ACTH : hormone adrenocorticotropique

ADS : anomalie de différenciation du sexe

AO : âge osseux

CYP 17 : gène de la 17 α hydroxylase

CYP11B2 : gène de la 11 β hydroxystéroïdes déshydrogénase

CYP21 : gène de la 21 hydroxylase

DHA : déshydratation aigue

DOC : désoxycorticostérone

FSH : follicule stimulating hormone

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales

HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone

HTA : hypertension artérielle

LC-MS/MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
en tandem

LH : hormone lutéale

NSE : niveau socio-économique

OGE : organes génitaux externe

RSP : retard staturo-pondéral

SDHEA : dihydroepiandrostedione sulfate



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I. Patients:	4
1. Critères d'inclusions	4
2. Critères d'exclusions	4
II. Méthodes	4
III. Analyse statistique	5
RESULTATS	6
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	7
1. Age de diagnostic	7
2. Sexe assigné à la naissance	8
3. Consanguinité des parents	10
4. Origine géographique	11
5. Niveau socio-économique	11
6. Antécédents	12
II. Données cliniques	12
1. Motif de consultation	12
2. Circonstances de diagnostic	13
3. Examen clinique	14
III. Explorations paracliniques	17
1. Biologie	17
2. Radiologie	19
IV. ETIOLOGIES :	20
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	21
1. Traitement médical	21
2. Traitement chirurgical	21
VI. EVOLUTION ET SUIVI	22
1. Suivi	22
DISCUSSION	30
I. Historique	31
II. Rappels sur la glande surrénale	32
1. Embryologie de la surrénale	32

2. Histologie de la surrénale	37
3. Biochimie des hormones surrénaliennes	38
I. Epidémiologie	45
1. Fréquence	45
2. Sexe d'élevage	46
3. Consanguinité et cas similaire	47
II. Classification	48
1. La forme classique	50
2. La forme non classique	51
III. Le déficit en 21 hydroxylase	52
1. Physiopathologie	52
2. Génétique de la 21-hydroxylase	53
3. Manifestations cliniques	58
4. Explorations biologiques	61
5. Explorations morphologiques	65
6. Traitement	66
7. Surveillance	69
8. Evolution	71
9. Diagnostic et traitement prénatal	72
10. Conseil génétique	73
11. Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénital des surrénales	73
12. Nouvelle thérapie	74
IV. Déficit en 11β hydroxylase	75
1. Physiopathologie	75
2. Génétique du déficit en 11 β - hydroxylase	76
3. Clinique	78
4. Bilan biologique	78
5. Traitement	79
6. Diagnostic et traitement anténatal	80
V. Déficit en 3β hydroxy stéroïde déshydrogénase	80
1. Physiopathologie	80
2. Génétique du déficit en 3 β HSD	81

3. Diagnostic Clinique	82
4. Diagnostic biologique	82
5. Traitement	82
CONCLUSION	84
ANNEXES	86
RESUMES	92
BIBLIOGRAPHIE	96



INTRODUCTION



L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

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. Plusieurs formes biologiques et génétiques existent, qui dépendent du degré de l'atteinte de l'activité enzymatique en cause, 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 la 17 α -hydroxylase. [1 ,2]

La diminution de synthèse du cortisol lors de ce bloc enzymatique conduit à une levée du rétrocontrôle négatif sur l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) antéhypophysaire, cette dernière étant élevée va stimuler l'hypertrophie de la corticosurrénale d'où le nom «hyperplasie congénitale des surrénales».

Deux formes cliniques sont décrites dans l'HCS : la forme classique avec perte de sel qui est une urgence thérapeutique ou sans perte de sel dite forme virilisante pure, et la forme non classique.

Le traitement de l'HCS consiste en une hormonothérapie substitutive ainsi qu'une supplémentation en sodium pendant la petite enfance. Le traitement chirurgical est indiqué en cas d'anomalie de développement des organes génitaux externes (OGE).

Le suivi de l'HCS doit être régulier, ayant pour but de maintenir un équilibre hormonal satisfaisant, tout en évitant les effets secondaires du sous dosage et du surdosage.

Le but de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique, des patients suivis pour hyperplasie congénitale des surrénales au service de pédiatrie A du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech.



*MATÉRIELS ET
MÉTODES*



I. Patients:

Nous avons effectué une étude rétrospective incluant les enfants chez qui le diagnostic de l'HCS a été retenu et qui ont été hospitalisés ou suivis au service de pédiatrie A en collaboration avec le département de chirurgie pédiatrique et le département de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 6 ans allant du 01 Janvier 2012 jusqu'au 31 décembre 2017.

1. Critères d'inclusion :

Tous les dossiers des patients admis au service pour HCS entre 2012 et 2017 ont été inclus.

2. Critères d'exclusion :

Les enfants perdus de vue avec dossier non exploitables ont été écartés.

II. Méthodes

Pour une meilleure analyse de nos dossiers, nous avons mis au point une fiche d'exploitation permettant d'évaluer les données nécessaires à notre étude.

Critères généraux et cliniques concernant les patients étudiés :

- Age de diagnostic
- Sexe assigné à la naissance
- Origine géographique
- Consanguinité
- Antécédents Familiaux surtout présence de cas similaire dans la famille
- Circonstances de découverte
- Examen clinique

Description des examens complémentaires :

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

- Bilan biologique : natrémie, kaliémie, 17 hydroxy progestérone (17OHP), cortisol de 8h, ACTH, activité rénine $\Delta 4$ plasmandrostènedione, testostérone, désoxycorticostérone (DOC)...
- Génétique : caryotype
- Radiologie : échographie abdominale, âge osseux ...

Critères portant sur la thérapeutique : traitement médical, chirurgical.

Critères portant sur l'évolution et les complications à long cours.

III. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'Excel 2010.



RESULTATS



Nous avons pu recueillir les dossiers de 19 cas d'HCS durant la période d'étude.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Age de diagnostic :

Sur les 19 cas d'HCS étudiés, 8 enfants (soit 42.10 %) ont été diagnostiqués en période néonatale, 6 enfants (soit 31.57 %) diagnostiqués entre l'âge de 2 et 6 mois, 2 cas (soit 10.52 %) entre 6 mois et 4 ans et 3 enfants ont été diagnostiqués entre 4 ans et 13 ans (soit 15.78 %).

L'étude de l'âge des enfants au moment du diagnostic a montré que la moyenne d'âge était de 1 an et 6 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 10 jours à 13 ans.

Tableau I : Age de diagnostic des enfants atteints d'HCS

Age de diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage
< 2 mois	8	42.10 %
2 – 6 mois	6	31.57 %
6 mois – 4 ans	2	10.52 %
4 –13ans	3	15.78 %
Total	19	99.97 %

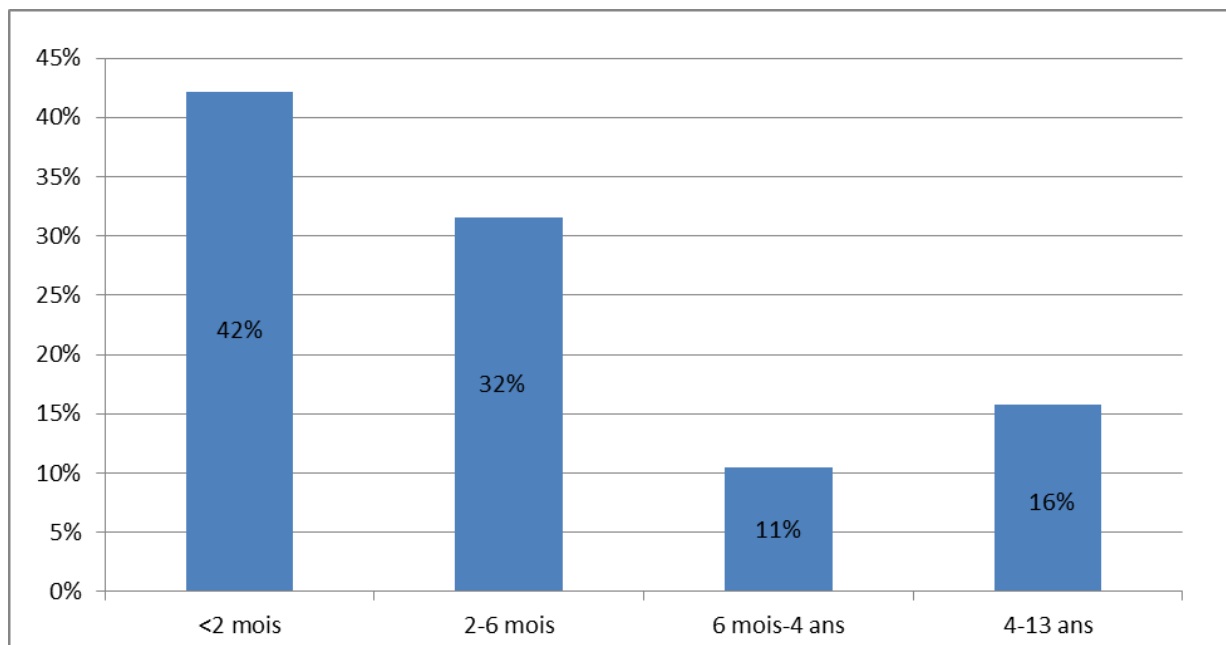


Figure 1 : Age de diagnostic des patients atteints d'HCS.

2. Sexe assigné à la naissance :

Neuf cas (soit 47.36 %) ont été déclarés filles à la naissance et 10 cas (soit 52.63 %) ont été déclarés garçons. Le sex- ratio(Garçon/Fille) était de 1.11.

Parmi les 10 patients déclarés garçons à la naissance 6 (soit 60 %) avait un caryotype 46 XX.

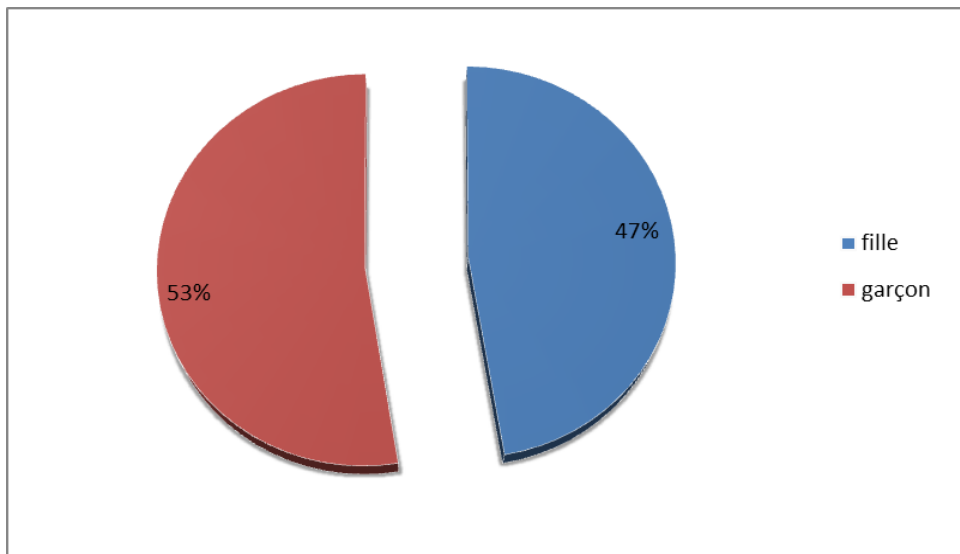


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe d'élevage

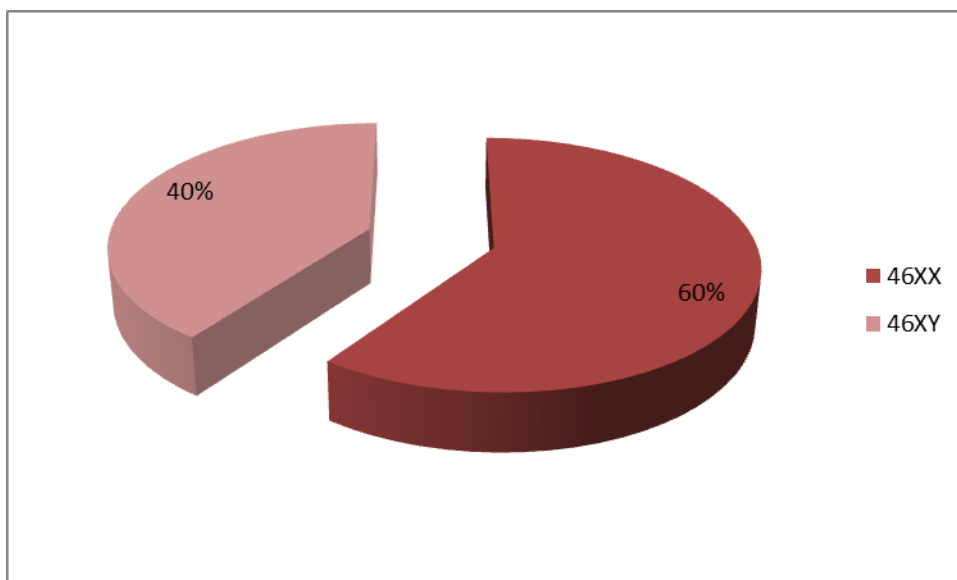


Figure 3 : Caryotype des enfants assignés garçons à la naissance.

3. Consanguinité des parents:

Neuf enfants (soit 47.36 %) ont été issus d'un mariage apparenté, la consanguinité était de 1er degré dans 36.84 % des cas et de 2ème degré dans 10.52 % des cas .

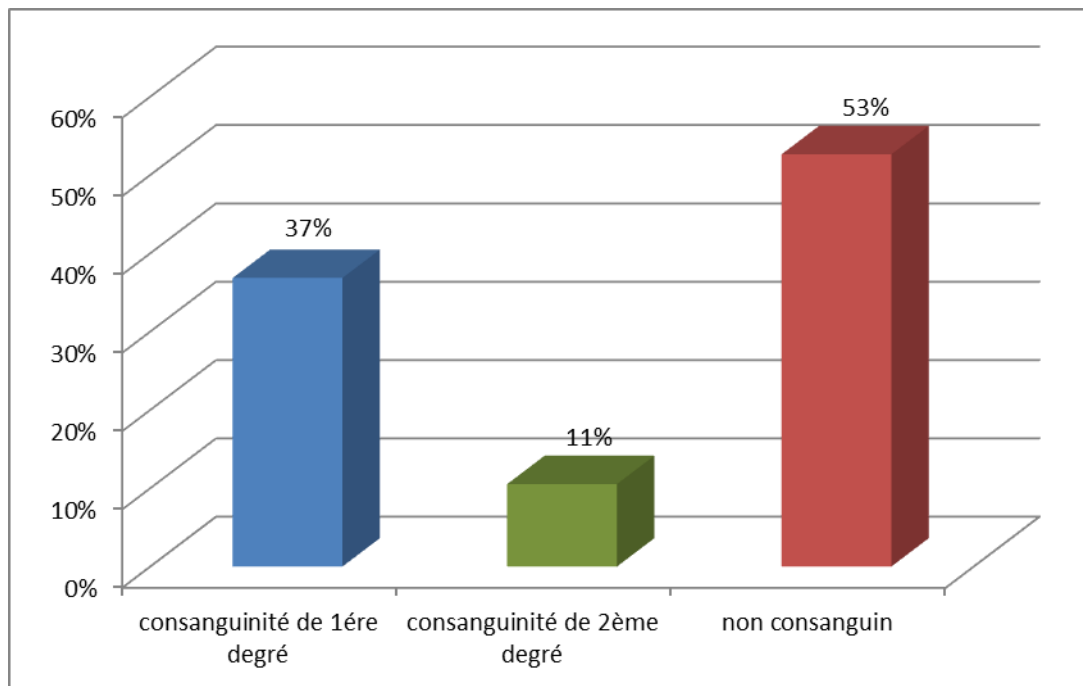


Figure 4 : Consanguinité parentale des patients atteints d'HCS

4. Origine géographique :

Treize de nos patients provenaient de la région Marrakech-Safi, 3 de la région sud du pays alors que les 3 autres étaient originaires d'Agadir, Azilal et Ourzazat.

Tableau II : Origine géographique des enfants suivis pour HCS

Origine géographique	Nombre de cas
Marrakech – Safi	13
Région sud	3
Azilal	1
Ourzazat	1
Agadir	1

5. Niveau socio-économique :

Deux patients seulement étaient de niveau socio-économique moyen soit 11 % contre 17 patients dont les parents étaient de bas niveau socio-économique soit 89 %.

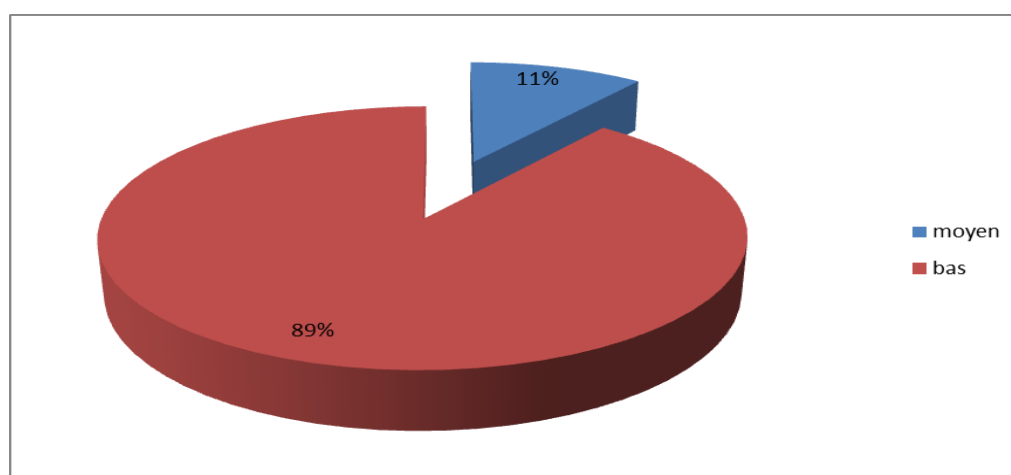


Figure 5 : Répartition selon le niveau socio-économique

6. Antécédents :

Cinq patients (soit 26.31 %) avaient un cas similaire dans la famille, 4 parmi eux (soit 21.05 %) avaient un antécédent de décès dans la fratrie dans un tableau de déshydratation.

II. Données cliniques :

95 % des patients dans notre étude avaient présenté une forme classique d'HCS dont 14 cas avec perte de sel (soit 73.68 %) et 4 cas avaient une forme virilisante pure (soit 21.05%). La forme non classique a représenté 5% des cas.

1. Motif de consultation:

Le motif de consultation était variable d'un patient à l'autre, la déshydratation a constitué le motif de consultation le plus fréquent (10 cas).

Tableau III : Nombre de cas des patients en fonction du motif de consultation.

Motif de consultation	Nombre de cas
La déshydratation	10
Puberté précoce	1
Compléter la prise en charge d'une HCS	3
Anomalie de différenciation sexuelle (ADS)	4
HTA	1

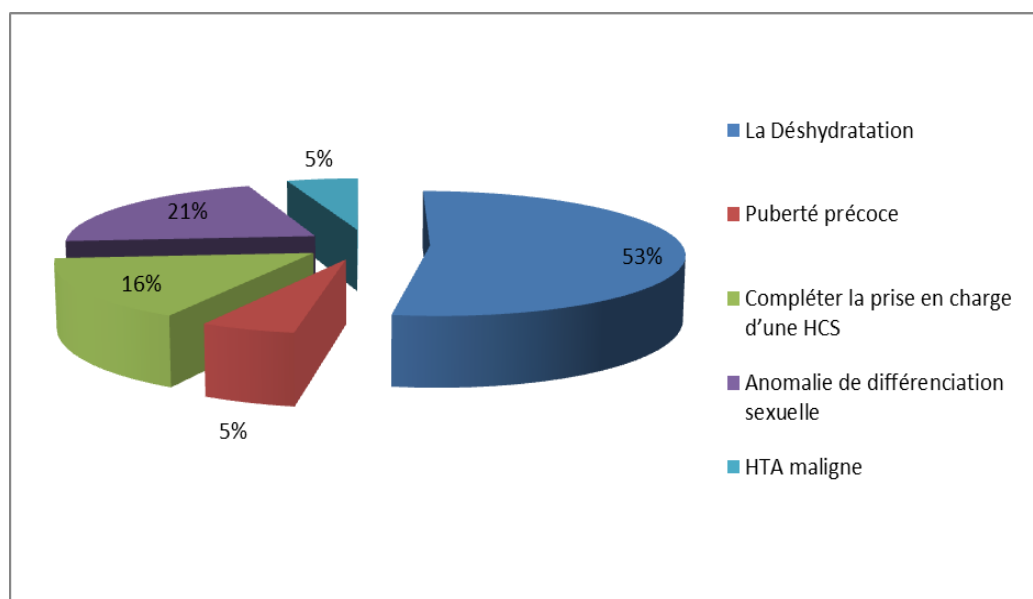


Figure 6 : Répartition des malades selon le motif de consultation

2. Circonstances de diagnostic :

Le diagnostic clinique de l'hyperplasie congénitale des surrénales chez les patients dans notre étude a été évoqué devant un syndrome de perte de sel dans 73.68 % des cas, associé à une anomalie de différenciation sexuelle dans 52.63 % des cas. 4 cas (soit 26.42 %) ont été diagnostiqués devant une anomalie de différenciation sexuelle isolée. un cas a été diagnostiqué devant une puberté précoce.

Tableau IV : Circonstances de diagnostic chez les enfants atteints d'HCS

Circonstance de diagnostique		Nombre de cas (n)	Fréquence (%)
Forme classique	Syndrome de perte de sel+ADS	10	52.63
	Syndrome de perte de sel isolé	4	21.05
	ADS isolée	4	21.05

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Forme non classique : puberté précoce	1	5.26
Total	19	100

3. Examen clinique :

3.1 La déshydratation :

Quatorze patients parmi 19 avaient présenté une déshydratation, dont la gravité était variable, allant d'une légère déshydratation (tableau A) chez un patient, modérée (tableau B) chez 11 patients et sévère (tableau C) chez 2 patients.

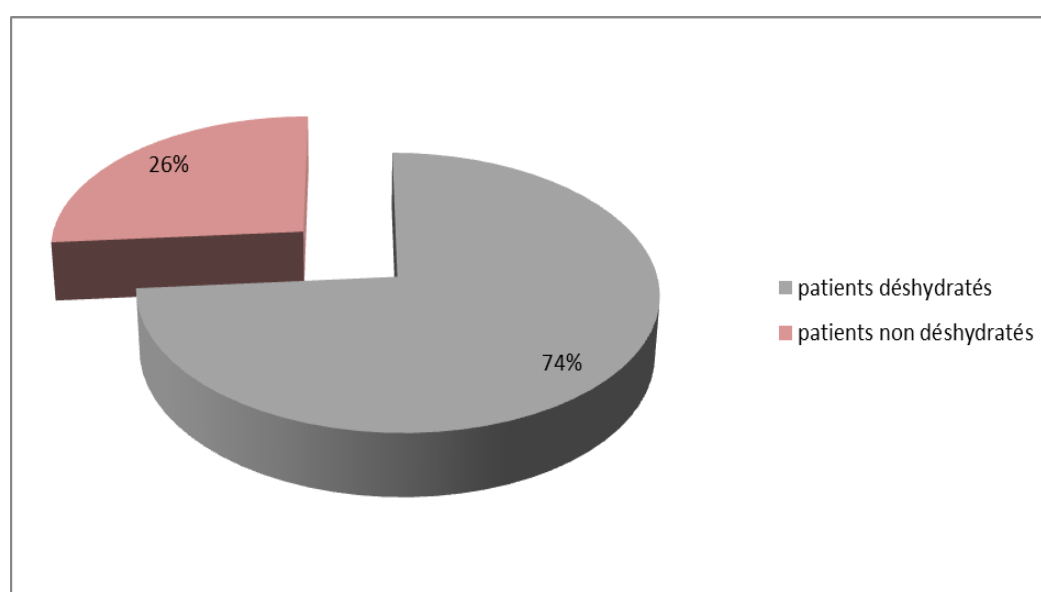


Figure 7 : Répartition des patients selon la présence d'une déshydratation

3.2 L'examen uro-génital avec une évaluation du stade de PRADER :

Pour les enfants atteints d'HCS avec un caryotype 46 XX, 1 cas (soit 7 %) était classé au stade V de PRADER, 6 cas (soit 33 %) étaient classés au stade IV, 5 cas (soit 33 %) avaient un PRADER III, 3 cas (soit 20 %) étaient classés stade II et un cas était classés stade I.

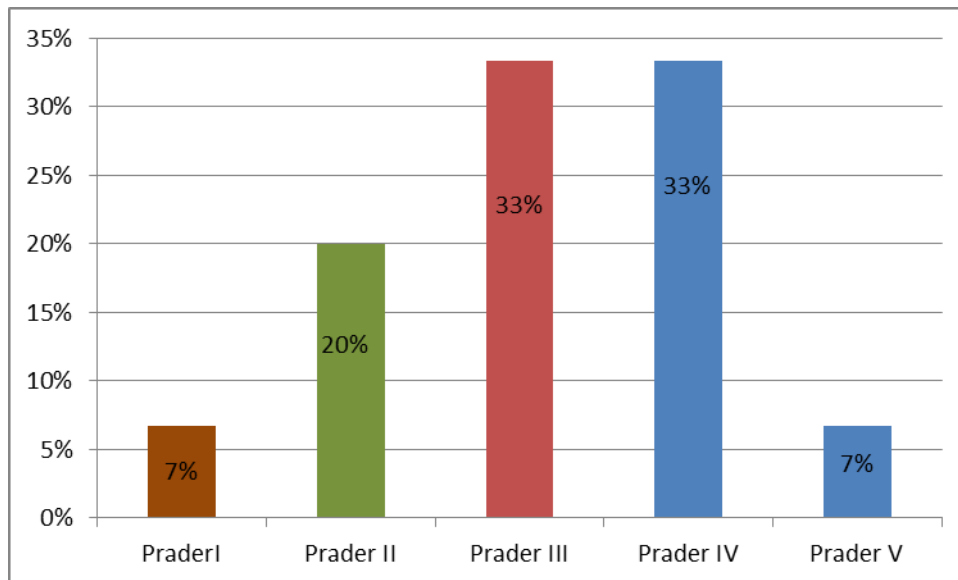


Figure 8 : Examen urogénital des enfants atteint d'HCS avec un caryotype 46XX.

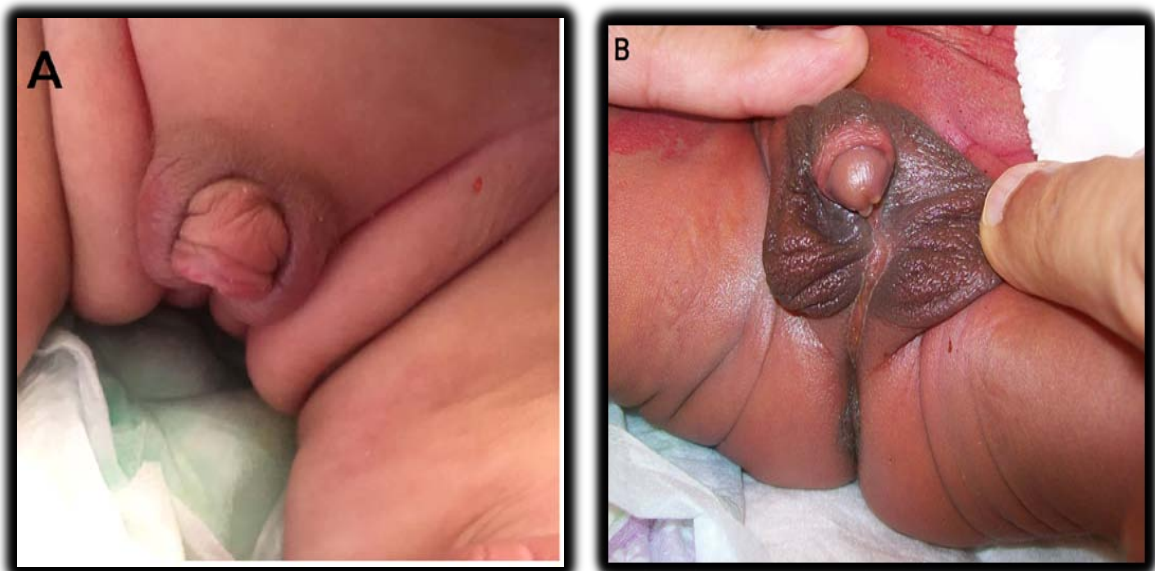


Figure 9 : Photo A :montrant une anomalie de différenciation sexuelle, image du service de Pédiatrie A CHU Mohamed VI de Marrakech

Photo B : ADS avec testicules non palpables et mélanodermie chez un enfant suivi pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique CHU Mohamed VI de Marrakech

III. Explorations paracliniques :

1. Biologie :

1.1 Ionogramme sanguin :

Un ionogramme sanguin a été effectué chez tous nos malades.

Les différentes anomalies retrouvées sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau V : Nombre de cas présentant des anomalies de l'ionogramme

<u>Anomalie de l'ionogramme</u>	<u>Nombre de cas</u>
hyponatrémie	14
hyperkaliémie	13
hypokaliémie	1

1.2 Dosages hormonaux

1.2-1 La 17 OHP :

Le dosage de la 17 hydroxy progestérone (17 OHP) réalisé chez tous les patients, était élevé par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge dans tous les cas. Le taux variait entre 2.4 ng/ml et 495 ng/ml avec une moyenne de 165.66 ng/ml.

1.2-2 Testostérone :

Les valeurs de la testostérone sont variables en fonction du sexe et aussi de l'âge. Les taux sont élevés chez 8 patients parmi les 12 patients ayant bénéficié de ce dosage et étaient normaux chez les 4 autres et variaient entre 0.01 ng/ml et 6.38 ng/ml avec une moyenne de 0.96 ng/ml.

1.2-3 Δ4 androstenedione :

Pour les 10 dosages réalisés les taux trouvés étaient tous élevés par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge.

1.2-4 Cortisol de 8h :

Un hypocorticisme est confirmé chez les 2 patients ayant eu ce dosage.

1.2-5 11-désoxycorticostérone(DOC) :

Il s'est révélé élevé chez les deux patients ayant eu ce dosage.

1.2-6 Aldostérone :

Le dosage a été réalisé chez un cas, le taux était bas chez ce patient.

1.2-7 Activité Rénine plasmatique :

Le dosage a été réalisé chez 5 cas et a objectivé une activité très basse < 0.01 pmol/l/s dans 2 cas et élevée dans 3 cas.

D'autres bilans ont été réalisés en fonction du contexte clinique et du bloc enzymatique (ACTH, FSH, LH, ...).

1.3 Caryotype :

Un caryotype sanguin a été réalisé chez tous les patients de notre série. 15 cas (soit 78.95 %) avaient un caryotype 46 XX et 4 cas (21.05 %) avaient un caryotype 46XY.

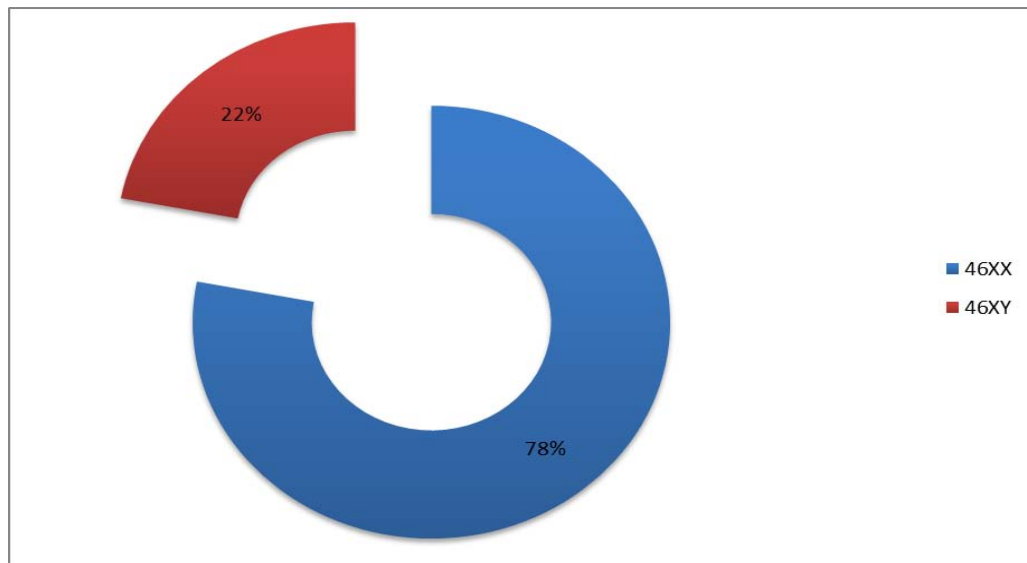


Figure 10 : Caryotype des enfants atteints d'HCS.

2. Radiologie :

2.1 Echographie abdomino-pelvienne :

L'exploration des organes génitaux internes par une échographie abdomino-pelvienne a été réalisé chez 15 patients de notre série.

Cette exploration a permis de retrouver des organes génitaux internes féminins chez tous les patients.

Une hypertrophie des surrénales est noté chez un seul patient.

2.2 Age osseux :

Réalisée chez 2 patients, avec une estimation d'âge osseux avancé chez les deux.



Figure 11 : Radiographie de la main qui montre un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique, AO=4ans, AC=3ans (Image de service de pédiatrie A du CHU Med VI)

IV. ETIOLOGIES :

Sur les 19 cas retenus, le diagnostic d'HCS par bloc en 21-hydroxylase a été retenu dans 89.47% des cas, un bloc en 11 β hydroxylase a été retrouvé chez 2 patients (soit 10.52%).

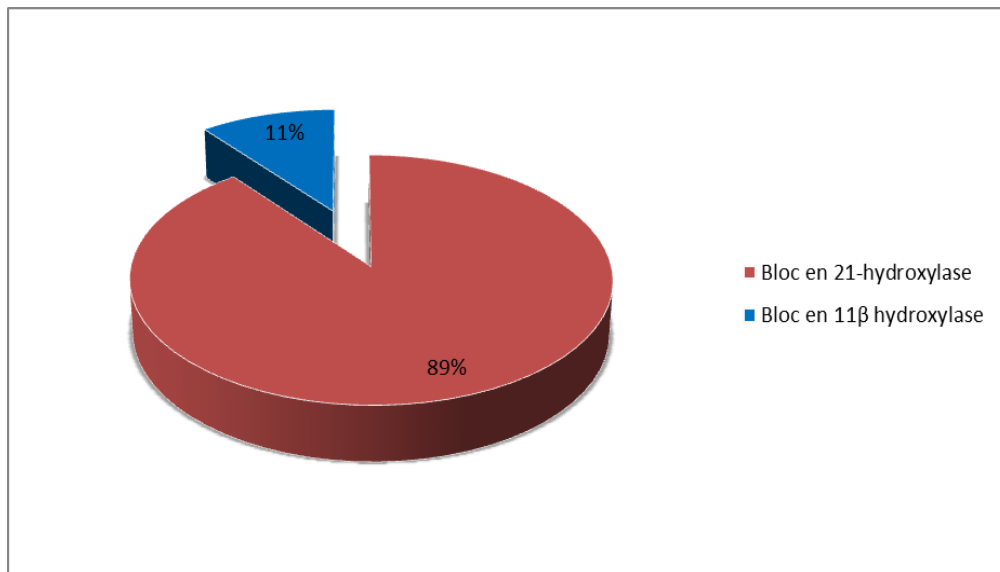


Figure 12 : Déficit enzymatique des patients atteints d'HCS.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Traitement médical :

Le traitement à base de glucocorticoïde (HYDROCORTISONE) a été entrepris chez tous les patients de cette série, associé à un minéralocorticoïde (FLUDROCORTISONE) dans 68.42 % des cas. La supplémentation en NaCl était prescrite chez 12 patients (soit 63.15 %).

2. Traitement chirurgical :

Une génitoplastie féminisante a été réalisée chez 5 patients de cette série (soit 26.31% des cas). Parmi ces derniers un cas a été déclaré garçon à la naissance.

La moyenne d'âge de chirurgie est de 5 .1 ans avec des extrêmes allant de 18 mois à 15 ans.

VI. EVOLUTION ET SUIVI :

1. Suivi :

- Un patient était décédé à la maison.
- Le suivi était irrégulier pour 2 patients alors que 15 patients sont suivis régulièrement.
- Deux familles sont suivies chez un psychologue.

1.1 les anomalies de croissance :

Le retard statural était constaté chez 5 patients.

Deux cas ont eu un retard pondéral.

1.2 Les accidents de décompensation :

Cinq cas ont présenté une décompensation secondaire.

La décompensation était secondaire au non adaptation du traitement à la situation de stress.

1.3 les effets secondaires du traitement :

Aucun des patients suivi n'a présenté des effets secondaires en rapport avec la prise médicamenteuse.

Tableau récapitulatif (les observations médicales) : Identité – motif d'hospitalisation – antécédents :

observation	prénom	âge au moment du diagnostic	âge actuel	sexe d'élevage	consanguinité des parents	origine	NSE	cas similaire dans la famille	Motif de consultation
1	SAID	4ans	5ans et 2mois	M	Non consanguin	DAMNAT	bas	Non	ADS
2	HIBA B	3mois	4ans et 9mois	F	Non consanguin	SMARA	bas	Non	ADS
3	AZZEDDINE	2mois	1an et 10mois	M	Non consanguin	DAKHLA	moyen	2décès dans la fratrie dans un tableau de DHA	DHA
4	HIBA ET	40jours	2ans et 6mois	F	Non consanguin	BENGURIR	bas	Non	DHA
5	IMAD N	1mois	3ans et 5mois	M	Non consanguin	SAFI	bas	Non	DHA
6	OMAR	3ans 7mois	5ans et 7mois	M	1ère degré	AZILAL	bas	Non	ADS
7	HIBA A	1an 6mois	2ans	F	1ère degré	TAMNSOURT	bas	Non	DHA (Référé de péd B)
8	ZAKARIA	2mois	2ans et 6mois	M	1ère degré	SAFI	bas	Non	DHA
9	AICHA	2mois	6ans	F	Non consanguin	AGADIR	bas	Non	Adressé de CHP d'Agadir pour CPC
10	GHIZLANE	10 jours	3ans et 5mois	F	2ème degré	OULED DLIM	bas	Non	ADS
11	YAHYA/HAFSSA	2mois	2ans et	M	1ère degré	OURIKA	bas	Non	DHA

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

			8mois						
12	TAHA	45jours	1an et 2mois	M	Non consanguin	MARRAKE CH	bas	Non	DHA
13	NIAMAT ALLAH	1mois	3ans et 8mois	F	Non consanguin	MARRAKE CH	bas	Frère décédé à 2mois dans un tableau de DHA Frère suivi pour HCS	DHA
14	MED AMINE	1mois	1an et 7mois	M	Non consanguin	TAMALAL T	bas	Frère décédé à l'âge de 2mois dans un tableau de déshydratation	DHA
15	DAOUD	10 jours	1an et 5mois	M	Non consanguin	MARRAKE CH	bas	Frère décédé à 2mois dans un tableau de DHA Sœur suivie pour HCS	Référe de néonatalogie pour CPC
16	KHALIL	45 jours	1an	M	1ère degré	LAAYOUN E	moyen	Non	DHA
17	NIAMA EL	2 mois	11mois	F	1ère degré	OURZAZA T	bas	Frère décédé dans un tableau similaire	Référe de néonatalogie pour CPC
18	WASSIMA	13ans	16ans	F	1ère degré	MARRAKE CH	bas	Non	HTA
19	DOUNIA	4ans	7ans	F	2ère degré	MARRAKE CH	bas	Non	Puberté précoce

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Tableau clinique :

observation	âge de début des signes cliniques	Circonstances de diagnostic		Examen général			Classe de Prader
		Syndrome de perte de sel	Ambiguïté sexuelle	Déshydratation	Gravité	TA	
1	-	-	+	-	-	normale	5
2	-	+	+	+	A	normale	3
3	1 mois	+	-	+	B	normale	-
4	16j	+	+	+	B	normale	2
5	A la naissance	+	+	+	B	normale	4
6	-	-	+	-	-	normale	4
7	1 mois	+	+	+	B	normale	3
8	15jours	+	+	+	B	normale	4
9	A la naissance	+	+	+	B	normale	2
10	-	-	+	-	-	normale	3
11	45 jours	+	+	+	B	basse	4
12	1 mois	+	+	+	B	normale	4
13	40 jours	+	+	+	B	normale	3
14	7jours	+	-	+	B	normale	-
15	5jours	+	-	+	C	imprenable	-
16	20 jours	+	-	+	C	Basse	-
17	J2 de vie	+	+	+	B	normale	2
18	-	-	+	-	-	HTA	5
19	4ans	-	+	-	-	normale	1

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Bilan biologique et hormonal :

Observation	Ionogramme sanguin		glycémie	Bilan hormonal						
	Sodium	potassium		17-OHP plasmatique ng/ml	testostérone ng/ml	$\Delta 4$ androsténédione ng/dl	Cortisol de 8h $\mu\text{g}/\text{dl}$	DOC	ACTH pg/ml	Rénine plasmatique MUI/L
1	-	-	-	157.4	0.98	6.3	-	-	193.8	-
2	130	-	-	160	0.03	1.8	-	-	42.2	16700
3	120	5.03	0.85	495	0.11	0.4	-	-	58.2	-
4	115	6.4	-	26.7	-	-	-	-	-	-
5	102	6.7	-	77.8	0.05	0.9	-	-	181	-
6	135.5	4.57	-	175	-	-	-	-	-	-
7	118	6.9	-	167	-	-	-	-	-	-
8	105	6.05	0.81	20	0.01	50	-	-	116.9	3000
9	101	7.2	-	5.1	0.86	-	1.28	-	-	-
10	143	3.34	-	58.4	-	-	3.91	-	1.07	-
11	119	8.28	-	182	-	-	-	-	-	-
12	101	6.4	0.79	2.4	0.13	-	-	-	-	-
13	118	5.5	-	158.5	-	-	-	-	-	-
14	103	5.28	-	160	0.11	2.3	-	-	12.28	848
15	130	6	-	120	-	-	-	-	-	-
16	113	6.2	0.87	30.25	6.38	18.6	-	-	-	-
17	133.4	5.02	-	12	0.61	6.15	-	-	42.22	-
18	141	2.1	-	12.7	1.77	5.12	-	1540	173.9	<0.10
19	137	3.7	-	27.7	0.56	7	-	164.2	364.5	<0.5

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Caryotype–bilan radiologique –diagnostic retenu :

Observation	Caryotype/Sexe d'élevage	Echographie abdominopelvienne	Age osseux	Diagnostic retenu	Justifications
1	46XX/M	Organes génitaux internes féminins	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -taux élevé de la 17-OHP - testostérone, $\Delta 4$ androsténédione et ACTH élevés
2	46XX/F	Organes génitaux internes féminins	Age osseux est estimé à 4ans âge chronologique 3ans	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
3	46XY/M	-	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de perte de sel -17-OHP élevée ACTH élevée -cas similaire dans la famille
4	46XX/F	Absence d'individualisation de testicule utérus en place	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée -caryotype46XX
5	46XX/M	présence en rétro vésical d'une structure tissulaire faisant rappeler un utérus	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
6	46XX/M	Individualisation des structures pelviennes ressemblant à des organes génitaux féminins	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -17-OHP élevée -organes génitaux internes féminins à l'échographie
7	46XX/F	Cavité utérine probable, ovaire droite visible	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
8	46XX/M	Organes génitaux internes féminins	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -caryotype 46XX
9	46XX/F	Organes génitaux internes féminins Hyperplasie de la surrénale droite	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée, testostérone augmentée -augmentation du volume des surrénales à l'échographie
10	46XX/F	Utérus réduit de taille	-	Hcs par déficit en	-syndrome de virilisation

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

		absence d'individualisation des glandes surrénales		21hydroxylase	-17-OHP élevée
11	46XX/M	Présence au niveau pelvien d'une structure pouvant être en rapport avec l'utérus	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
12	46XX/M	Organes génitaux internes féminins	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -caryotype 46XX
13	46XX/F	Utérus de taille normale ovaires non vue	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
14	46XY/M	Échographie abdominopelvienne normale	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
15	46XY/M	Echographie normale	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de perte de sel -17-OHP élevée -Cas similaire dans la fratrie
16	46XY/M	normale	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
17	46XX/F	Utérus en place réduit de taille	-	Hcs par déficit en 21hydroxylase	-syndrome de virilisation -syndrome de perte de sel -17-OHP élevée
18**	46XX/F	Utérus et ovaires normales	-	Hcs par déficit 11 β -hydroxylase	-syndrome de virilisation -HTA- hypokaliémie -DOC élevée -rénine plasmatique basse
19	46XX/F	Ovaires mesurant 9*8 à droite et 11.16 à gauche siège de quelques follicules	Age osseux 6ans et demi Age chronologique : 4ans et 5 mois	Hcs par déficit en 11 β -hydroxylase	-syndrome de virilisation -puberté précoce -DOC élevée -activité rénine plasmatique basse

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Traitement-suivi :

observation	Traitement médical			Traitement chirurgical	suivi			
	Hydrocortisone	fludrocortisone	Supplémentation en NACL		consultations	Croissance SP	Accidents de décompensation	Effets secondaires du traitement
1	+	-	-	-	régulières	normale	-	-
2	+	-	-	Faite à l'âge de 3ans (génétoplastie féminisante)	régulières	normale	-	-
3	+	+	+	-	régulières	Retard pondéral	+	-
4	+	+	+	-	Perte de vue	-	-	-
5	+	+	+	-	irrégulières	-	-	-
6	+	-	-	-	régulières	normale	-	-
7	+	+	+	-	décès	-	-	-
8	+	+	+	-	irrégulières	-	+	-
9	+	+	+	Faite à l'âge de 5ans (génétoplastie féminisante)	régulières	RS	-	-
10	+	-	-	-	régulières	normale	-	-
11	+	+	+	+ Faite à l'âge de 1 an	régulières	RS	+	-
12	+	+	+	-	régulières	Retard pondéral	-	-
13	+	+	+	Faite à l'âge de 18 mois (génétoplastie féminisante)	régulières	RS	+	-
14	+	+	-	-	régulières	normale	+	-
15	+	+	+	-	régulières	normale	-	-
16	+	+	+	-	régulières	RS	-	-
17	+	+	+	-	régulières	normale	-	-
18	+	-	-	Faite à l'âge de 15 ans (génétoplastie féminisante)	régulières	RS	-	-
19	+	-	-	-	régulières	normale	-	-



DISCUSSION



I. Historique :

Le 1er cas d'hyperplasie congénitale des surrénales remonte à 1865. [3]

Cette découverte revient à Luigi De crecchio un anatomopathologiste, qui a publié l'article : (A Case Report of Masculine Appearance in a Woman), qui est considéré comme étant le 1er rapport détaillé sur un cas d'HCS , Il s'agit d'un sujet qui a vécu sa vie comme un homme , jusqu'à l'âge de 44 ans puis décédé suite à un tableau clinique faisant rappeler une crise d'insuffisance surrénalienne aigue .

L'observation est très détaillée par les éléments que le compte-rendu d'autopsie apporte. Il s'agit d'un sujet trapu et barbu, cryptorchide et hypospade de 1er degré. Avec une augmentation du volume des glandes surrénales d'un volume qui se rapproche beaucoup de celui des reins et des organes génitaux internes de type féminin [3].

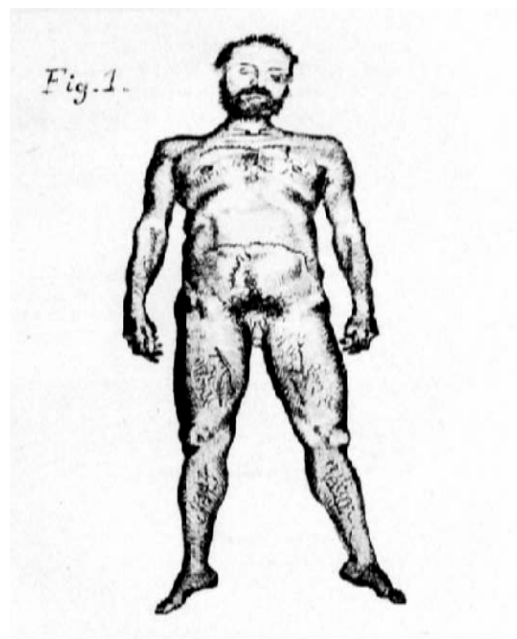


Figure 13 : Figure issue du rapport de l'autopsie, il s'agit d'un vrai photographe du corps du cas clinique après l'autopsie [3]

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

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

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

En 1984, White construit une sonde ADNc pour le gène de la 21 OH. [10] Depuis la découverte du gène responsable du déficit enzymatique en 21OH (CYP 21), les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'aborder la complexité des anomalies génétiques concernant cette pathologie. Citons parmi tous ces travaux, ceux de White [11], Morel et Tardy [6] ayant conduit à l'identification des mutations responsables et ainsi à définir les principales formes cliniques.

II. Rappels sur la glande surrénale:

1. Embryologie de la surrénale:

1.1 Développement embryonnaire des surrénales:

Le cortex surrénal (corticosurrénale) dérive de l'épithélium cœlomique (mésoderme). La médulla (médullosurrénale) se développe à partir de sympathicoblaste ayant migré à partir de la crête neurale (neurectoderme) vers l'ébauche des glandes [12].

- ✓ Formation et évolution de l'ébauche corticale de la glande surrénale :

Avant la naissance, la corticosurrénale possède une zone fœtale située à l'intérieur du cortex définitif, elle augmente rapidement de poids, se multiplie par 10 entre la 8ème et la 10ème semaine d'aménorrhée [13]. Son volume est supérieur à celui du rein en milieu de

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

gestation. Le cortex est divisé en deux zones distinctes dès 8–10 semaines d'aménorrhées : Le cortex "fœtal" représente 80% de l'ensemble du cortex surrénalien du fœtus, il dégénère rapidement et disparaît 6 semaines après la naissance [14], le cortex "adulte" se développe et commence à se différencier en zone glomérulée et fasciculée pendant la vie fœtale, par contre, la zone réticulée n'apparaît qu'au cours de la 1^{ère} année de vie.

✓ Migration embryonnaire:

Initialement juxta-gonadiques, les surrénales migrent vers les pôles supérieurs des reins à la fin de la huitième semaine. Ceci explique la présence d'inclusions surrénaliennes au niveau ovariennes.

1.2 Stéroïdogénèse au sein de l'unité foeto-placentaire :

Au début de la gestation, l'œstradiol, nécessaire au maintien de la grossesse, est délivré par le corps jaune maternel. Après la huitième semaine de la grossesse, la majorité de l'œstradiol est synthétisée par l'unité foeto-placentaire (foie fœtal, surrénales fœtales et placenta) via l'aromatisation de la SDHA fœtale au niveau hépatique et placentaire.

Le cortisol d'origine fœtale est nécessaire en fin de gestation pour la maturation pulmonaire en induisant la sécrétion de surfactant

L'axe semble fonctionnel dès la huitième semaine d'aménorrhée, pendant la période critique de développement du bourgeon génital [13].

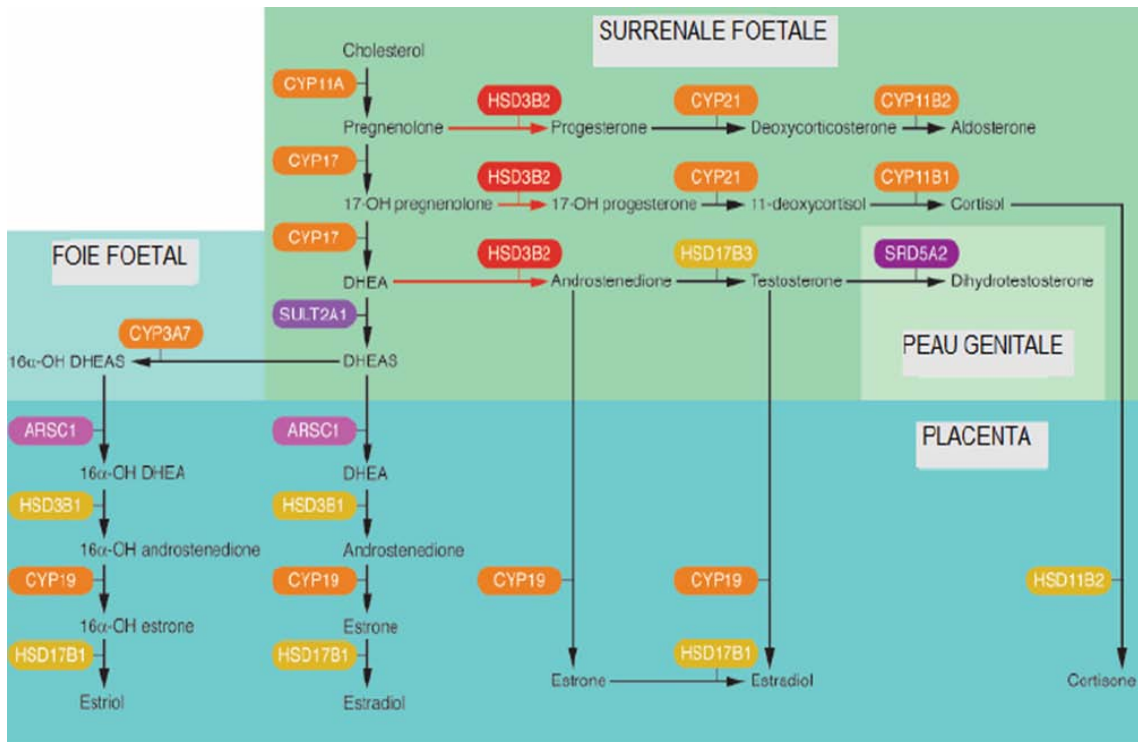


Figure 14 : Stéroïdogénèse au sein de l'unité foeto-placentaire (D'après White 2006) [15]

1.3 Rôle de la Stéroïdogénèse gonadique dans la différenciation sexuelle masculine:

A trois semaines de développement embryonnaire, la gonade est visible mais toujours indifférenciée et bi-potentielle.

A sept semaines d'aménorrhées, commence la différenciation gonadique en ovaire ou en testicule, en fonction du caryotype. L'élément clef dans la différenciation de la gonade en testicule, est l'expression du gène SRY; porté par le chromosome Y; c'est ce qu'on appelle « le sexe génotypique ». L'étape suivante est la phase sécrétoire : la sécrétion de l'hormone antimüllérienne (AMH) par les cellules de sertolis et de la testostérone par les cellules de leydig. La première va faire involuer les structures müllériennes et la deuxième fera développer les canaux de Wolf.

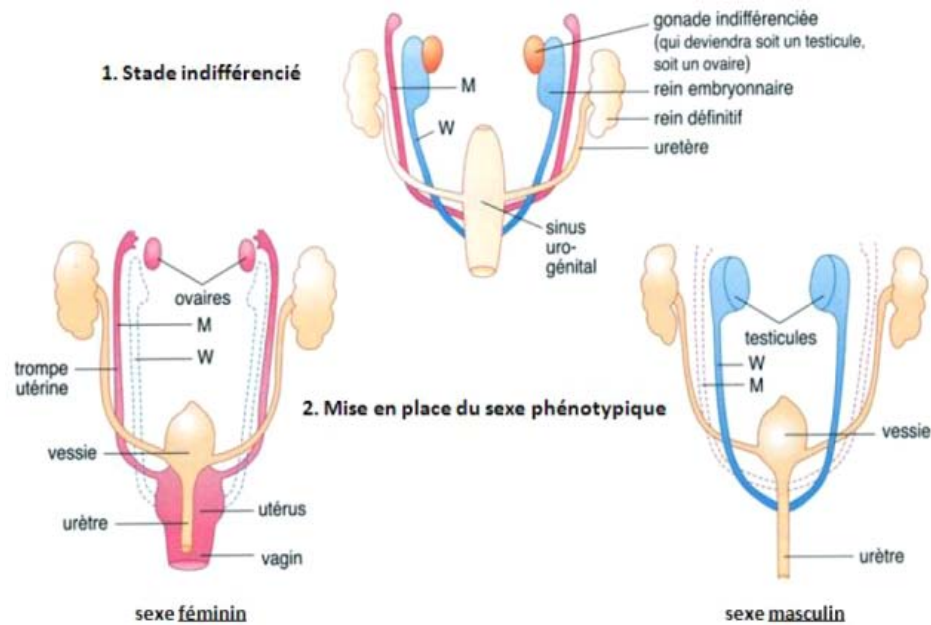


Figure 15 : Le développement des OGI.

En l'absence du gène SRY, en l'occurrence dans le caryotype 46 XX, la gonade bi-potentielle sera automatiquement différenciée en ovaire, avec développement des structures müllériennes [16]. Le fœtus aurait alors des organes génitaux internes féminins [17]. Quant à l'origine des organes génitaux externe, elles émanent d'un sinus génital avec un bourgeon génital et deux bourrelets.

Chez un fœtus masculin avec une bonne différenciation testiculaire la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig sera réduite par une enzyme la 5-alpha réductase en dehydrotestostérone (DHT), qui grâce à un récepteur au niveau du bourgeon génital, va se développer en «verge».

Quant aux bourrelets, ils vont se développer en scrotum dans lequel vont migrer les testicules. Le phénotype sera alors masculin.

Chez un fœtus féminin, avec une bonne différenciation gonadique en ovaire, et en l'absence d'androgène et de testostérone, le bourgeon génital va donner un clitoris. Les

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

bourellets donneront les grandes lèvres et les deux ovaires restent en position pelvienne haute. Le phénotype sera alors féminin.

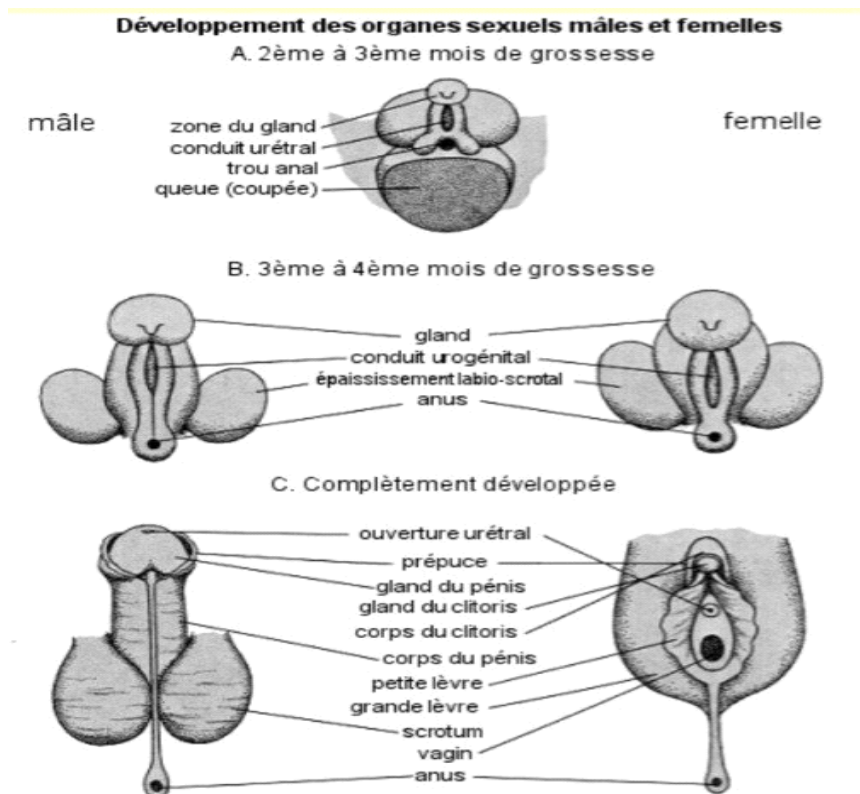


Figure 16 : Le développement des OGE.

Toute augmentation du taux d'androgène, qu'elle soit d'origine fœtale ou maternelle, va perturber le phénotype qui va être virilisé à des degrés différents. C'est ce mécanisme qui est à l'origine des anomalies de développement des OGE chez les filles atteintes d'HCS [18]. Pendant le second trimestre, le potentiel d'une virilisation, même en présence d'un excès d'androgènes, est limité pour deux raisons :

- L'expression fœtale de la P450 aromatasase (CYP19) convertit l'androstènedione et la testostérone respectivement en œstrone et en 17-oestradiol.

- L'expression du récepteur aux androgènes au niveau des OGE féminins diminue après le premier trimestre [16].

2. Histologie de la surrénale : [19]

A un faible grossissement, la surrénale apparaît constituée d'un cortex et d'une médulla 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.



Figure 17 : Histologie de la glande surrénale

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

- La zone glomérulée, située sous la capsule, est constituée de cellules groupées en amas arrondis.
- La zone intermédiaire ou fasciculée est organisée en cordons parallèles de cellules glandulaires disposées perpendiculairement à la capsule.

- La zone réticulée, adjacente à la médullaire, est faite de nombreuses cellules de petites tailles, tassées, formant des réseaux irréguliers.

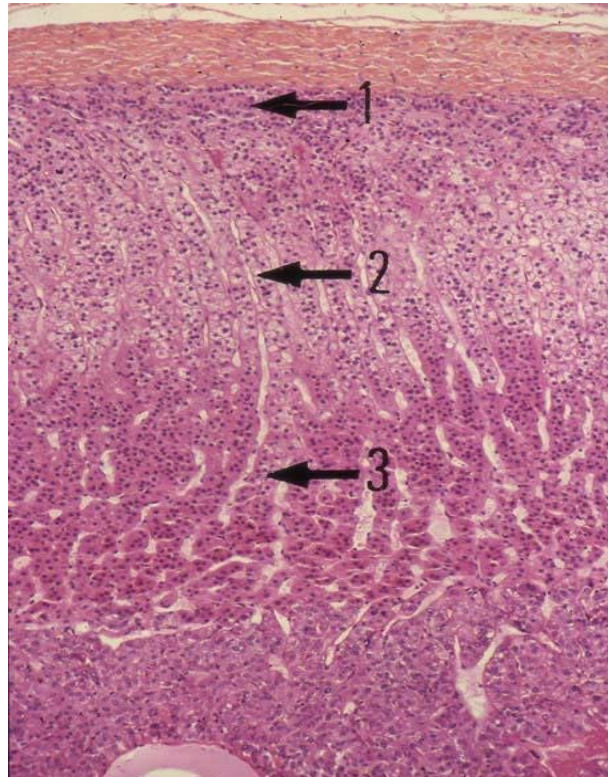


Figure 18 : Photomicrographie(x160) [20]

3. Biochimie des hormones surrénaliennes:

3.1 Biosynthèse des stéroïdes hormonaux:

Les hormones stéroïdiennes sont indispensables à la vie. Elles sont synthétisées au sein de la corticosurrénale à partir du cholestérol.

La principale source de cholestérol pour la Stéroïdogénèse reste le cholestérol hépatique [21].

L'étape limitante dans la synthèse des stéroïdes est l'importation du cholestérol des stocks cellulaires vers la membrane interne mitochondriale. Ce processus est sous la

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

dépendance d'une protéine "StAR" (Steroïdogenic Acute Regulatory) dont la synthèse augmente rapidement après la stimulation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

a) Étapes communes:

La première étape est la conversion du cholestérol en prégnénolone par l'action de la P450_{scc} (side-chain clivage), codée par le gène CYP11A, qui possède plusieurs activités enzymatiques.

La deuxième étape est la conversion de la 5 Prégnénolone (5Prég) en 17OHP. Au terme de cette deuxième étape, les précurseurs des trois grandes familles de stéroïdes sont synthétisés:

- ✓ La progestérone aboutissant aux minéralocorticoïdes.
- ✓ La 17OHP aboutissant aux glucocorticoïdes.
- ✓ La 17OH Prégnénolone et son sulfate ainsi que la 17OHP aboutissant aux androgènes.

b) Voie de synthèse des glucocorticoïdes:

La 17OHP va subir successivement l'action de deux enzymes. La 21-hydroxylase, une enzyme du réticulum endoplasmique des corticosurrénales qui participe aux voies métaboliques de synthèse de l'aldostérone et des glucocorticoïdes. Elle transforme la 17OHP en 11-désoxycortisol (composé S), puis la 11-hydroxylase, codée par le gène CYP11B1 qui transforme le composé S en cortisol (composé F). La 21-hydroxylase n'est présente que dans les surrénales.

c) Voie de synthèse des androgènes surrénaux:

Les androgènes surrénaux sont nombreux, la Δ^4 Androstènedione et la testostérone sont responsables de 90% de l'activité androgénique totale, contre 10 % pour la

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

déhydroépiandrostérone (DHEA). La DHEA et son sulfate (DHEA S) proviennent de la 17OHP grâce à l'action C17–C20 lyase. La Δ^4 Androstènedione provient de la 17OHP grâce à l'activité C17–C20 lyase.

d) La voie de synthèse des minéralocorticoïdes:

La progestérone, précurseur de cette famille de stéroïdes, va subir trois hydroxylations successives et une oxydation. La première hydroxylation est menée grâce à la 21-hydroxylase et transforme la progestérone en 11-désoxycorticostérone (DOC).

L'hydroxylation suivante, assurée par la 11-hydroxylase codée par le gène CYP11B1, conduit à la formation de corticostérone (composé B). La corticostérone est ensuite hydroxylée en C18 par l'activité 18-hydroxylase de l'aldostérone synthétase. L'aldostérone synthétase, exprimée dans la zone glomérulée, et possède une activité 18-hydroxylase et 18-oxydase. Elle est codée par le gène CYP11B2. Enfin, la 18-hydroxy-corticostérone est convertie en aldostérone par l'action 18-oxydase de l'aldostérone synthétase.

Le schéma global de la Stéroïdogénèse avec les gènes impliqués est décrit dans la figure 19.

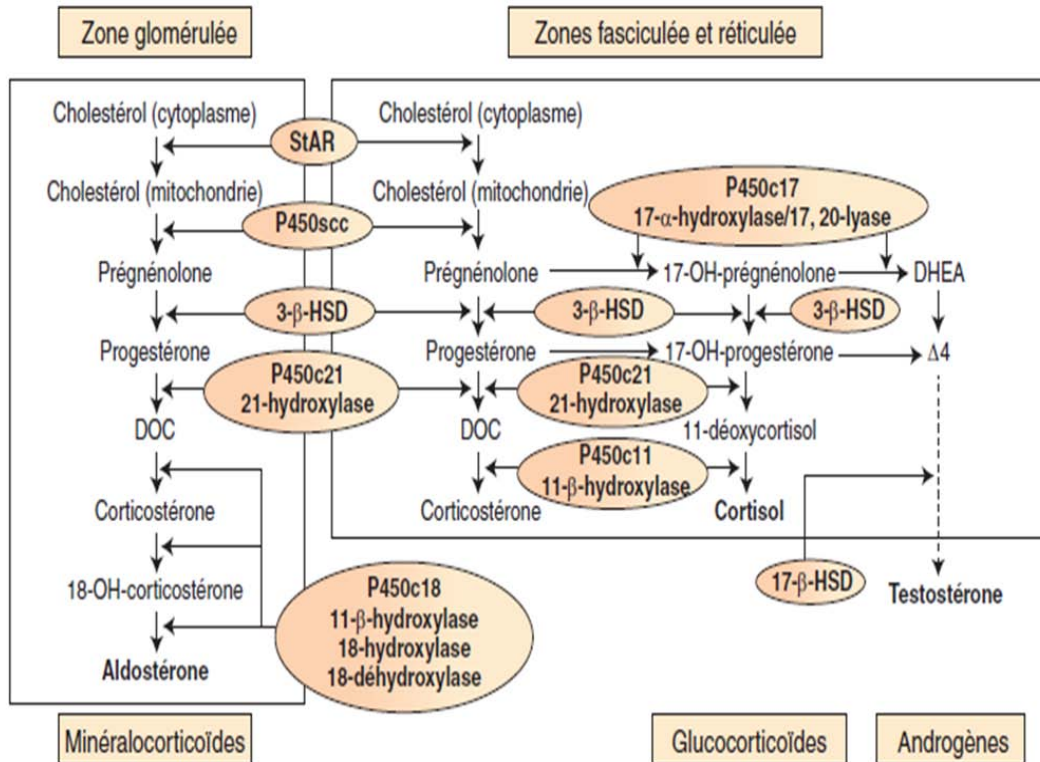


Figure 19 : Schéma de synthèse des stéroïdes au sein du cortex surrénalien (d'après Forest 2005). [22]

e) Catabolisme des stéroïdes

Le catabolisme des stéroïdes a lieu dans le foie. La plupart vont subir des modifications de leurs structures : addition de groupement hydroxyle, sulfate ou glucuronide, ce qui va les rendre plus solubles et plus facilement excrétables par les reins. Ce métabolisme par d'autres cytochromes hépatiques des stéroïdes actifs s'avère une nouvelle voie de recherche pour une certaine hétérogénéité tant sur le plan phénotypique que thérapeutique des sujets présentant le même génotype.

3.2 Régulation de la biosynthèse stéroïdienne:

a) Glucocorticoïdes:

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Le corticotropine releasing factor (CRF) ou CRH (corticotropine releasing hormone) hypothalamique est libéré dans l'éminence médiane. Il est à l'origine des variations nyctémérales de la sécrétion d'ACTH et de son augmentation lors de stress.

L'hormone régulant la biosynthèse des glucocorticoïdes est l'ACTH. C'est une hormone polypeptidique sécrétée au niveau de l'antéhypophyse par les cellules corticotropes.

Il existe un rythme circadien qui se met en place au cours de la première année de vie. Le taux est élevé le matin et faible pendant la nuit, avec un nadir à minuit. Sa demi-vie est de 20 à 30 minutes.

L'ACTH se fixe sur des récepteurs membranaires au niveau de son site actif. Elle agit sur le système adénylcyclase-AMP cyclique et régule l'importation de cholestérol au niveau mitochondrial via la protéine StAR.

Elle a une action trophique sur les surrénales, entraînant une augmentation de l'irrigation sanguine, une augmentation du volume de la surrénale. L'ACTH augmente surtout la sécrétion de cortisol et de corticostérone. Elle a un effet moindre sur les androgènes et un effet encore plus faible sur l'aldostérone (mais non nul).

Le cortisol régule la sécrétion de CRF et d'ACTH par un mécanisme de rétrocontrôle négatif.

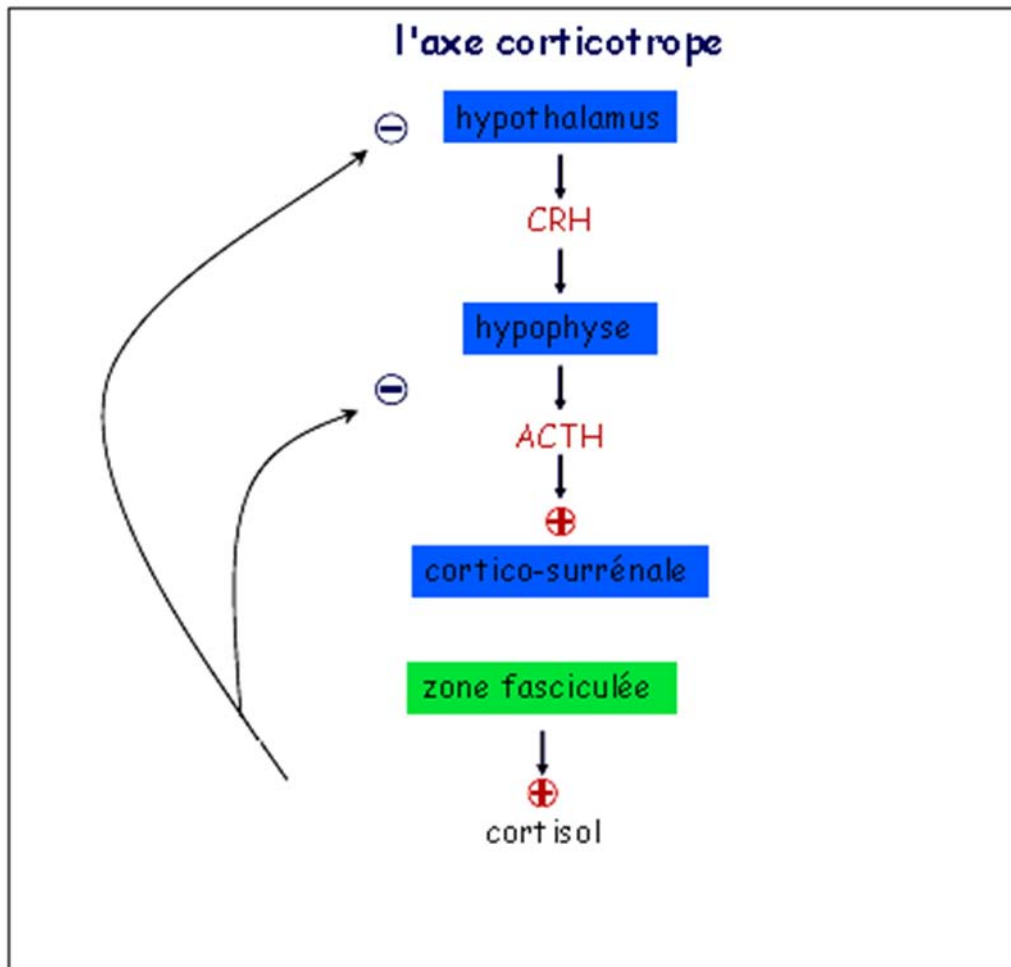


Figure 20 : Régulation de la biosynthèse des glucocorticoïdes.

b) Minéralocorticoïdes:

L'angiotensine II est le plus important stimulus de la synthèse d'aldostérone. Sa production se fait sous le contrôle de la rénine qui est le principal régulateur de la synthèse d'aldostérone.

La rénine est une enzyme synthétisée dans les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire du rein. Après sécrétion elle agit localement, dans le sang, en convertissant l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I puis l'enzyme de conversion convertira l'angiotensine I en angiotensine II ce dernier à l'origine de la vasoconstriction qui va

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

augmenter la tension artérielle et de la sécrétion d'aldostérone qui va provoquer la réabsorption de sodium.

La sécrétion de rénine, et d'aldostérone, augmente s'il y a diminution du capital sodé, diminution de la volémie ou diminution de la pression de perfusion du rein. Les sécrétions de rénine et d'aldostérone diminuent dans les conditions inverses.

Un autre facteur agit directement sur la sécrétion d'aldostérone. Il s'agit de l'hyperkaliémie qui produit une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par action directe sur la zone glomérulée.

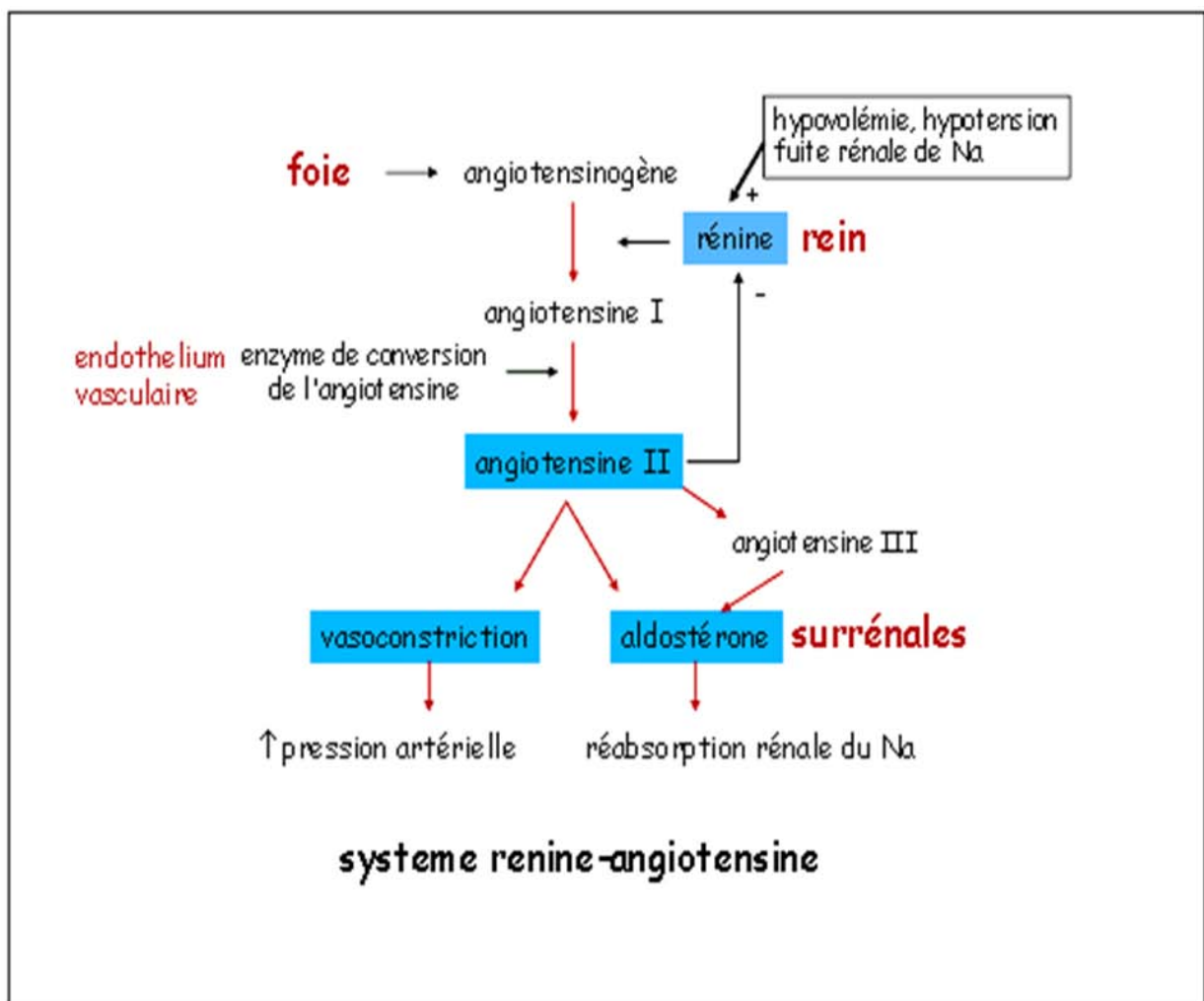


Figure 21 : Régulation de la biosynthèse des minéralocorticoïdes.

III. Epidémiologie :

1. Fréquence :

L'HCS est une maladie rare à transmission autosomique récessive. Des données issues des programmes de dépistage effectués sur 13 pays (USA, France, Italie, Nouvelle Zélande, Japon, Royaume uni, Brésil, Suisse, Suède, Allemagne, Portugal, Canada et Espagne) montrent que l'HCS est une pathologie commune.

L'incidence varie selon la région géographique et l'appartenance ethnique. Elle est plus élevée chez les Esquimaux Yupic en Alaska où l'incidence est estimée à 1 sur 280 naissances [27] et dans l'île de la Réunion où elle est de 1 sur 2100 naissances [28, 29]. Des incidences élevées sont rapportées également au Brésil (1/7500) et aux Philippines (1/7000). Aux États-Unis, l'incidence est plus faible au sein de la population afro-américaine (1/42000) par rapport à la population caucasienne (1/16000 - 1/10000). Elle est encore plus faible au Japon (1/21000) et à Taiwan [29]. Au Maroc, la prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales n'est pas encore connue, vue l'absence de programme national de dépistage.

Tableau VI : Incidence des hyperplasies congénitales des surrénales

Pays	Alaska	l'île de la Réunion	Brésil	philippine	Etats-Unis (population afro-américaine)	Etats-Unis (population caucasienne)	Japan
Incidence (par naissances)	1/280	1/2100	1/75000	1/7000	1/42000	1/16000	1/21000

2. Age de diagnostic :

Le diagnostic anténatal et le dépistage néonatal adoptés dans plusieurs pays développés ont contribué au diagnostic de l'HCS de façon précoce dans les premiers jours de vie ce qui a

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

permis d'améliorer la qualité de la prise en charge et de diminuer la mortalité liée à cette maladie.

Au Maroc l'HCS pose encore des problèmes de diagnostic précoce en raison de l'absence de programme national de dépistage.

Dans notre série l'étude de l'âge des enfants au moment du diagnostic a montré que la moyenne d'âge était de 1 an et 6 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 10 jours à 13 ans. Le diagnostic néonatal était fait dans 42.10 % des cas.

Dans l'étude de Chabah l'âge moyen au moment de diagnostic était de 7ans alors que dans la série de Fés il était de 43 jours [123, 124]

Tableau VII : Age moyen au moment de diagnostic selon les séries [123, 124, 125]

Série	Fedala Alger 2013	Benabbas Fés 2011	ChabahCasablanca 2012	Notre série 2017
Age moyen	4 ans	43 jours	7 ans	1an et 6 mois

L'âge moyen de diagnostic est très différent d'une série à une autre.

3. Sexe d'élevage :

Avant la mise en route du dépistage néonatal, le sexe ratio était de deux filles pour un garçon, alors qu'actuellement il est d'une répartition égale des sexes. [34, 35]

Dans notre série, le sex- ratio était de 1.11

L'erreur de sexe est constatée chez 6 patients.

Tableau VIII: Répartition des patients en fonction du sexe selon les séries[123, 124, 125]

Série	Nombre de filles	Nombre de garçons	Sex-ratio	Erreur de sexe
Benabbas	3	6	2	2
Chabah	32	41	1.28	17
Notre série	9	10	1.11	6

4. Consanguinité et cas similaires:

La prévalence élevée de l'HCS dans certains pays peut être expliquée par la fréquence des unions consanguines [32, 33] qui sont également fréquentes dans notre pays, chez les 19 patients de notre série 9 enfants avaient la notion de mariage apparenté (soit 47.36 %).

- Les cas similaires sont retrouvés chez 26.3 % de nos malades
- Nos chiffres se rapprochent de ceux observés dans les séries marocaines et maghrébines [123-125]

Tableau IX : La fréquence de la consanguinité et les cas similaires dans les familles selon les séries

Série	Fedala [123]	Benabbas [124]	Cebah [125]	Notre série
consanguinité	40 %	50 %	49.40 %	47.36 %
Cas similaires	36 %	50 %	25.30 %	26.30 %

IV. Classification : [2] [25]

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol, La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire, alors que celle

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

des androgènes est déficitaire si le bloc enzymatique est situé en amont de leur voie de synthèse. Certains blocs enzymatiques entraînent un excès de sécrétion d'androgènes par une déviation du métabolisme des substrats d'amont. Cet excès est responsable d'une virilisation des fœtus du sexe féminin (46 XX) alors que les fœtus de sexe masculin naissent sans anomalies des OGE. Plusieurs déficits enzymatiques sont alors décrits dans l'hyperplasie congénitale des surrénales :

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

Le déficit en 21-hydroxylase reste la cause la plus fréquente, responsable de plus de 90 % des cas d'HCS [24], un chiffre qui concorde avec les résultats de notre série qui était de 89.47 % des cas.

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Le déficit en 21 hydroxylase était également prédominant dans les séries de Fedala [123] Chabah [125], et Benabbas [124]. Ce déficit a constitué respectivement : 82%, 93.3% et 66%

L'hyperplasie congénitale des surrénales est due dans 5 à 8 % des cas à un déficit en 11 β -hydroxylase. 2 cas (soit 10.52 %) ont été rapportés dans notre série. Son incidence est d'environ 1/200 000 dans la population générale. Un grand nombre de cas a été rapporté dans les populations juives d'origine marocaine où la fréquence est estimée à 1/5 000 – 1/7000 naissances.

Tableau X : Déficit enzymatique en fonction des séries

Série	Fedala [123]	Benabbas [124]	Cebah [125]	Notre série
Déficit en 21-hydroxylase	82 %	66 %	93.3 %	89.47 %
déficit en 11 β -hydroxylase	0.6 %	4.11	4 %	10.52

1. La forme classique :

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

L'incidence moyenne de la forme classique est estimée à 1 sur 15 699 naissances vivantes en France. [26].

Les formes classiques avec perte de sel représentent 75 % des formes classiques contre 25 % pour les formes virilisantes pures [25].

Dans notre série : La forme classique a représenté 95 % des cas d'HCS. La forme avec perte de sel a constitué 73.68 %, versus 26.31% pour les formes virilisantes pures.

Dans la série de Casablanca [125] la forme classique a représenté 85,30%, alors que dans les séries de Fès [124] et Alger [123] tous les patients avaient une forme classique.

Tableau XI: Comparaison des séries dans les formes cliniques[123, 124, 125]

Série	Forme avec perte de sel	forme virilisante pur
Fedala	82.90 %	9.75 %
Benabbas	66.66 %	33.33%
Chabah	76.60 %	23.40 %
Notre série	73.68 %	26.31 %

2. La forme non classique :

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

La prévalence de la forme non classique est estimée à 1 sur 1 000 chez les individus de la race blanche [30], elle est plus fréquente dans la population de New York City où l'incidence est estimée à 1 sur 100 individus, chez les Juifs Ashkénazes, 1 à 3 personnes sont porteurs de l'allèle, et on estime que 1 sur 27 sont atteints de la forme non classique d'HCS par déficit en 21 hydroxylase [31].

Dans notre série la forme non classique a constitué 5.26 % des cas, alors que dans la série de Chabah [125] cette forme a représenté 14.70 %.

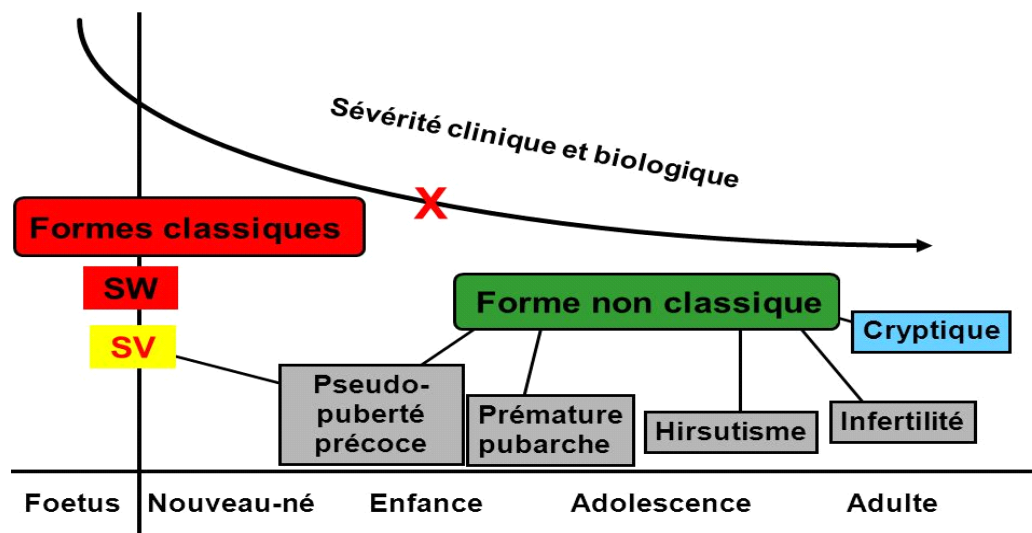


Figure 22 : Polymorphisme et sévérité clinique du déficit en 21-hydroxylase

V. Le déficit en 21 hydroxylase :

1. Physiopathologie

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet la transformation de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) en 11-désoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progestérone en désoxycorticostérone (DOC) sur la voie de synthèse de l'aldostérone, en cas de déficit complet en 21-hydroxylase (activité résiduelle enzymatique nulle), la surrénale ne peut synthétiser ni le cortisol ni l'aldostérone. La persistance d'une activité résiduelle minimale (environ 2 %) permet le maintien d'une synthèse d'aldostérone suffisante pour éviter le syndrome de perte de sel, donc la thérapie de supplémentation par minéralocorticoïdes n'est

pas nécessaire [115]. La carence en cortisol est à l'origine de l'absence du rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17OHP et des androgènes surrénaliens, dont le principal est la Δ^4 -androstènedione, leur synthèse ne nécessitant pas la 21hydroxylation. Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en dihydrotestostérone dans les cellules cibles.

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

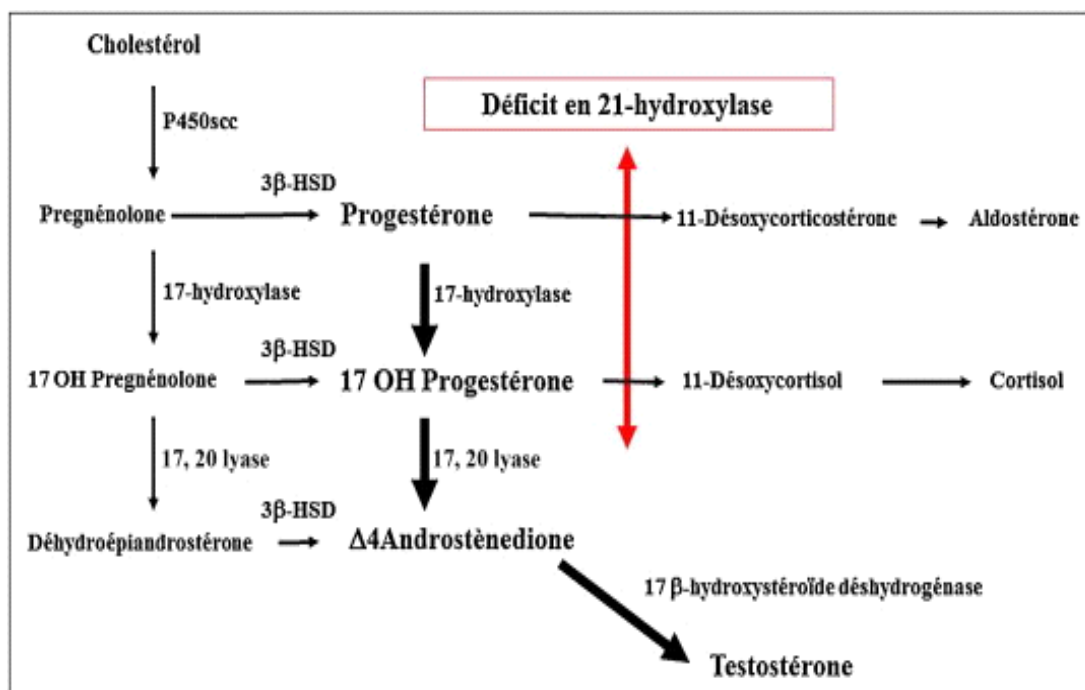


Figure 23 : Schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase

2. Génétique de la 21-hydroxylase:

Le gène CYP21A2 codant pour la 21-hydroxylase a été découvert en 1984 [21]. Ce gène se situe sur le bras court du chromosome 6 (ch.6p21.3) dans la région de classe III du système majeur d'histocompatibilité HLA [26, 36, 37]. On distingue deux gènes homologues : l'actif, le

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

CYP21A2 (également appelé CYP21 ou CYP21B) et l'inactif ou pseudogène, le CYP21A1P (nommé également CYP21P et CYP21A), situés à 3 kilobases l'un de l'autre. Chacun de ces gènes est composé de 10 exons et de 9 introns. Leur séquence nucléotidique est similaire à 98% pour les exons et à 96% pour les introns [29, 37]. L'échange de matériel génétique entre ces deux gènes homologues est relativement fréquent, expliquant pourquoi le déficit en 21-hydroxylase est plus fréquent que les autres blocs enzymatiques surrénaliens.

Le gène et le pseudogène sont inclus dans une région nommée RCCX selon une disposition bimodale (RCCX-RCCX), composée de deux groupes de quatre gènes qui sont en tandem : RP1-C4A-CYP21A1P-TNXA et RP2-C4B-CYP21A2-TNXB [32]. Les gènes C4A et C4B codent pour le quatrième composant du complément. RP1 code pour une protéine nucléaire et RP2 est une copie tronquée non fonctionnelle de RP1. TNXB code pour une protéine extracellulaire matricielle (la tenascine X) et chevauche le gène CYP21A2 sur le brin d'ADN opposé. Le gène TNXA est une copie tronquée de gène TNXB et chevauche CYP21A1P sur le brin opposé.

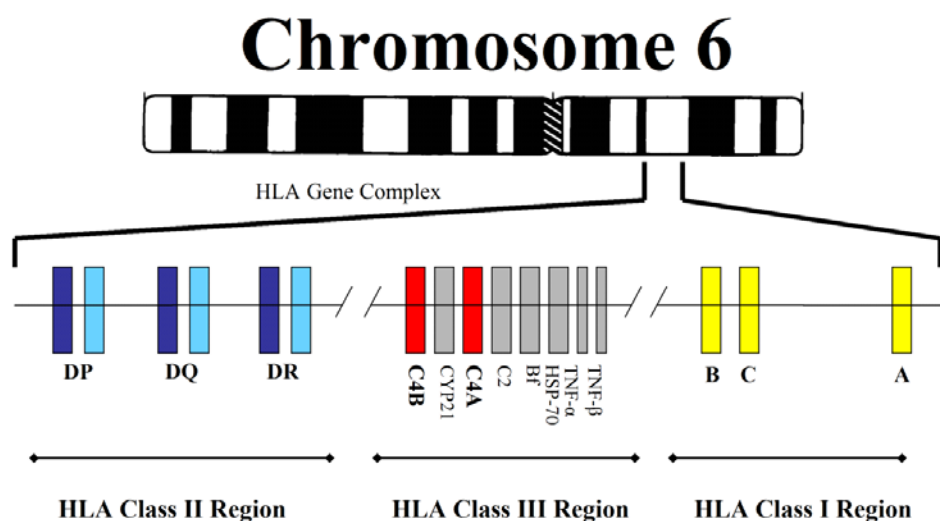


Figure 24 : Carte génétique du bras court du chromosome 6

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

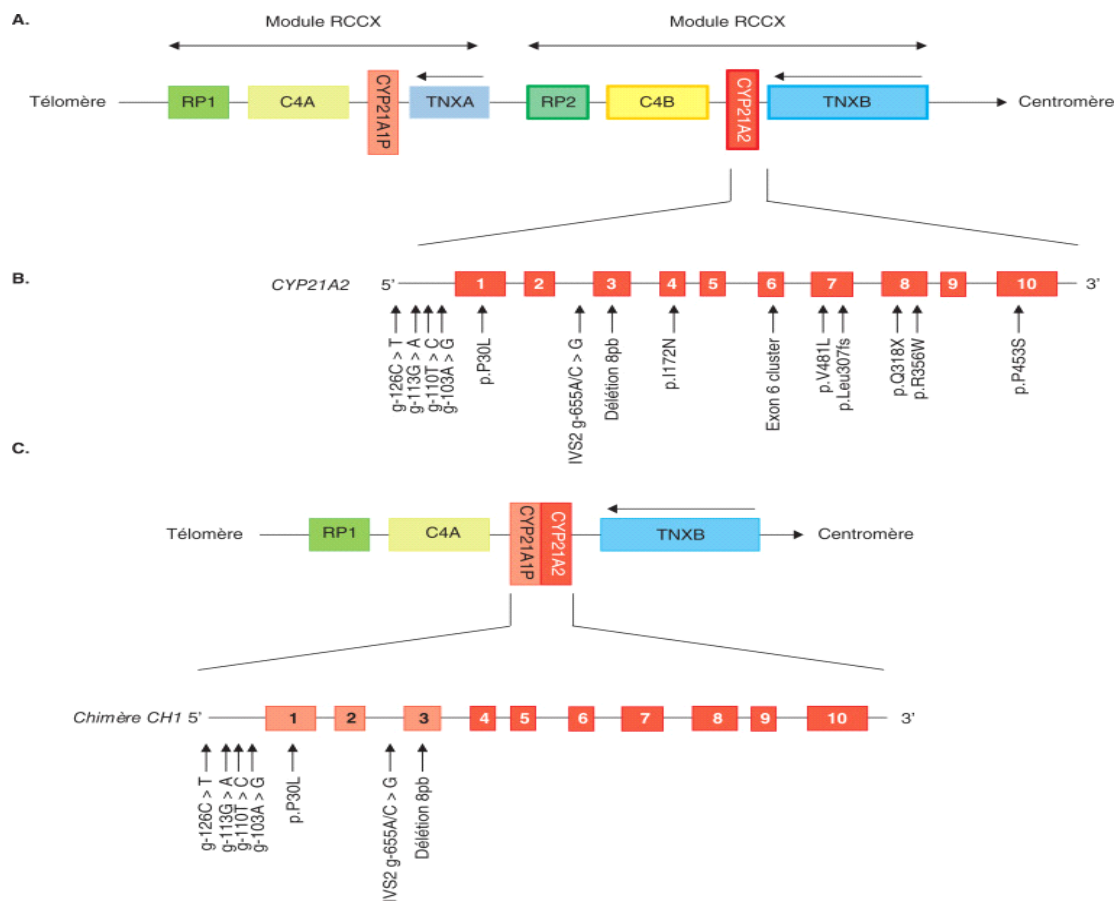


Figure 25 : Mécanismes génétiques de l'HCS par déficit en 21-OH. [116]

A : Région 6p21.3 avec organisation bimodulaire. Le premier module RCCX (*RP1*, *C4A*, *CYP21A1P*, *TNXA*) et le second module (*RP2*, *C4B*, *CYP21A2*, *TNXB*) sont organisés en tandem, en lien avec une duplication ancestrale du locus.

B : Gène *CYP21A2*, constituée de 10 exons et 9 introns. Les 14 mutations les plus fréquentes, dont le mécanisme est une micro conversion avec le pseudo gène *CYP21A1P*, sont représentées.

C : Grande délétion dans la région 6p21.3 secondaire a une recombinaison inégale entrainant la formation d'un gène chimérique *CYP21A1P/CYP21A2*.

Exemple de la chimère CH1 constituée des 3 premiers exons et 2 premiers introns du pseudo gène, porteur de 7 mutations du pseudo gène. Ces délétions sont responsables de formes sévères avec perte de sel hormis les chimères CH4 et CH9 dont le point de jonction se trouve en amont de la mutation intronique IVS2 et qui portent donc uniquement des mutations responsables de phénotypes modères.

En juin 2007, la banque de données Human Gene Mutation dénombre 106 mutations pour le gène CYP21A2 : 96 donnent une forme classique et quatre donnent une forme non classique. Six mutations sont asymptomatiques [38].

Actuellement plus de 200 mutations du gène CYP21A2 ont déjà été rapportées mais une dizaine de mutations est responsable de plus de 90 % des cas d'HCS [39]. Deux mécanismes majeurs sont responsables du déficit en 21-hydroxylase : les réarrangements (délétions et conversions géniques) et les mutations ponctuelles [40].

➤ Réarrangement :

Des crossing-over inégaux durant la méiose donnent une large variété de réarrangements en fonction du point de cassure, comme des duplications de gènes ou de grandes délétions incluant les gènes C4 et CYP21A2. Les larges délétions impliquant CYP21A2 et C4B représentent approximativement 20% à 45% des allèles chez les patients atteints de forme classique d'HCS dans la plupart des pays [41], mais sont plus rares (environ 10%) dans d'autres pays comme le Portugal, le Mexique ou l'Égypte [21, 42].

➤ Mutations ponctuelles :

Il existe huit mutations fréquemment décrites dans le gène CYP21A2 : épissage anormal de l'intron 2, la mutation I172N, la V281L, la Q318X, P30L, G110_Y112delfs, R356W et la mutation P453S. Les deux mutations les plus fréquentes sont : l'épissage anormal de l'intron 2 et la mutation I172N dans la plupart des pays. Néanmoins, en Tunisie la mutation la plus fréquente est la Q318X [43].

Seuls 1 à 2% des HCS sont dues à des mutations de novo. Les mutations les plus retrouvées dans la FC, sont la mutation dans l'intron 2 dans le site d'épissage (30%), les délétions géniques (20%), la mutation I172N (environ 20%) et les larges délétions (7%) [44]. La mutation I172N est la mutation la plus fréquente dans les formes virilisantes pures (sans perte

de sel). Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans la FNC sont la V281L (55%), P30L (4%) et P453S (4%) [21, 44, 45].

La Corrélation génotype-phénotype :

Dans la majorité des cas, le phénotype d'un patient concorde avec la sévérité du génotype [43]. La connaissance des mutations du gène permet donc de prédire le phénotype classique ou non classique. Trois groupes d'anomalies génétiques peuvent ainsi être distinguées quant à la pathogénie de la maladie :

- Les mutations qui donnent une protéine tronquée sont responsables de la forme classique avec perte de sel. Ces mutations dites sévères sont regroupées sous le terme SW pour «Salt Wasting».
- Les mutations responsables de la forme classique virilisante pure sont regroupées sous le terme de SV pour «Simple Virilization».
- Les mutations se traduisant par des substitutions d'acides aminés de classes différentes donnent un déficit partiel et sont responsables de formes non classiques dites LO pour «Late Onset [46].

Pour que le patient soit atteint d'une forme classique (FC), il faut que les deux allèles du gène de la 21-hydroxylase soient porteurs d'une mutation responsable d'une FC avec absence d'activité résiduelle de l'enzyme.

Les patients hétérozygotes composites; sont porteurs de deux mutations différentes dans chaque allèle.

La FNC est due soit à la présence de deux mutations entraînant une FNC, soit à la présence d'une mutation responsable d'une FC et d'une autre responsable d'une FNC (35% des cas). Cette approche prédictive du phénotype est correcte dans 80 à 100% des cas en

présence de mutations sévères pour les formes avec perte de sel, et pour la mutation V281L dans les cas de formes non classiques [47].

La corrélation n'est plus parfaite pour les mutations comme I172N, ou P30L, qui in vivo produisent une 21-hydroxylase ayant une activité variable.

Il existe en outre une variabilité intra et inter familiale. PINTO G. et Coll. rapportent un cas de fœtus féminin, atteint d'une forme classique d'HCS, démontré par l'étude du gène CYP21 sur ponction de villosités chorales devant un antécédent familial, et traité tardivement après 18 SA par la dexaméthasone (après l'embryogénèse des OGE), est né avec des OGE normaux. Ce cas montre les limites de la prédiction du phénotype sur la base de la sévérité du génotype en ce qui concerne la virilisation des OGE. L'étude génétique ne dispense pas d'un examen échographique poussé pour surveiller le développement des OGE [48].

3. Manifestations cliniques :

Plusieurs formes sont observées : une forme avec un déficit en aldostérone responsable du syndrome de perte de sel, une autre forme avec synthèse normale de l'aldostérone c'est la forme virilisante pure, ces deux formes appelées « classiques » ont un début d'expression très précoce, au cours des premières semaines de la vie. [49-52]

3.1 Syndrome de perte de sel : [53, 54]

75% des patients ayant une forme classique se présentent avec ce syndrome. Il est retrouvé chez 14 de nos patients ayant un déficit en 21-OH.

La perte sodée représente la manifestation essentielle de la maladie et conditionne le pronostic vital, généralement elle débute vers la fin de la première semaine, les signes cliniques sont dominés par les troubles digestifs avec vomissement, anorexie, diarrhée, perte de poids et déshydratation. En absence de traitement la symptomatologie peut s'aggraver par un état de choc et collapsus cardiovasculaire, lui-même aggravé par la réponse vasculaire

inadéquate aux catécholamines ainsi que l'hypoglycémie. Le risque majeur est celui d'un arrêt cardiaque par hyperkaliémie. [55]

Le syndrome de perte de sel est variable en fonction du degré d'atteinte enzymatique, dans certains cas, la déplétion sodée peut se traduire par une stagnation pondérale et des vomissements pouvant persister quelques semaines.

Parfois, des cellules de la zone glomérulé gardent un potentiel sécrétoire, l'effet compensatoire de l'hypersécrétion de rénine stimule la production de l'aldostérone, par conséquence, la fuite sodée peut rester cliniquement latente. Chez le grand enfant, une polyurie avec énurésie traduit la réapparition de la déplétion sodée, toute agression par infection, traumatisme ou hyperthermie peut conduire à une décompensation aiguë.

3.2 Syndrome de virilisation :

Caractéristique chez les deux sexes, il peut ne pas être associé à une perte de sel définissant la forme virilisante pure. [56–59] Chez le nouveau-né de sexe féminin :

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

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

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

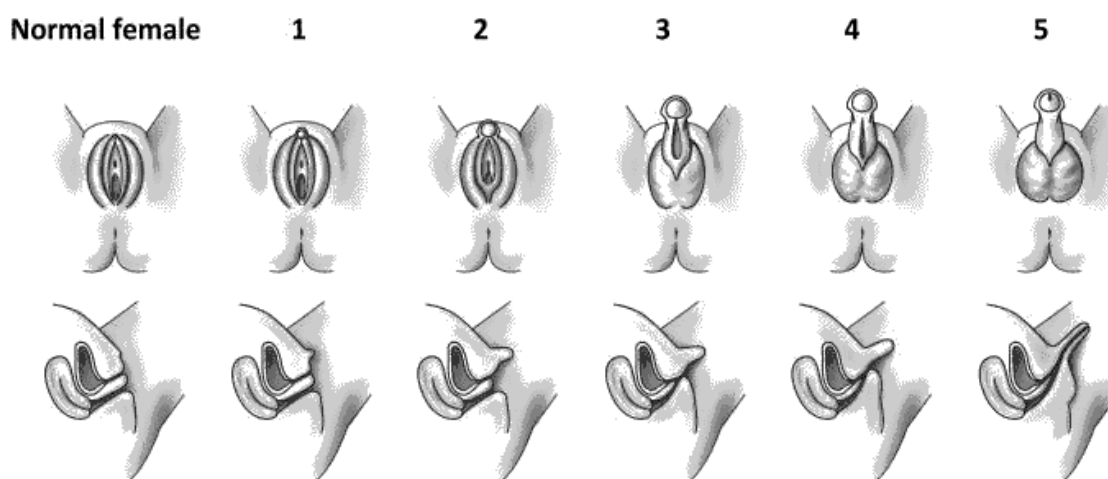


Figure 26 : Les différents stades de Prader

Chez le nouveau-né de sexe masculin :

Il n'y a pas d'anomalies génitales évidentes en cas de déficit en 21 hydroxylase, une macrogénitosomie avec pigmentation exagérée des organes génitaux externes sont observées. Ultérieurement l'hyperandrogénie se manifeste chez le petit garçon par un développement excessif de la verge et de la pilosité pubienne, cependant les testicules gardent un aspect infantile. [50]

Chez les deux sexes, une avance staturale avec accélération de la maturation osseuse entrainera une insuffisance staturale définitive par soudure du cartilage de croissance. [51]

Treize de nos patients avec déficit en 21hydroxylase ont présenté une virilisation des organes génitaux externes à des stades de Prader variables de II à V.

4. Explorations biologiques :

4.1 Ionogramme sanguin et urinaire :

Il objective dans le cas d'un déficit en 21-hydroxylase : une hyponatrémie avec hypernatrurie. Cliniquement le syndrome de perte de sel apparait du moment où la natrémie est inférieure à 125meq/l. [53] Une hyperkaliémie est en général associée, elle peut être masquée par les vomissements. Les autres stigmates biologiques peuvent comporter l'hypoglycémie et les désordres hydro électrolytiques secondaires à la déshydratation comme l'hyperazotémie et l'acidose métabolique. [52, 53, 60]

Dans notre étude l'hyponatrémie a été retrouvée chez les 14 patients présentant un syndrome de perte de sel associée à une hyperkaliémie dans 13 cas.

4.2 Dosages hormonaux :

❖ La 17 hydroxyprogestérone :

A lui seul il permet de retenir le diagnostic d'un déficit en 21 hydroxylase. Le dosage ne doit pas être fait sur le sang du cordon. Le prélèvement se fait à 8h du matin en raison du cycle nyctéméral parallèle à celui de l'ACTH. [50-62]

La méthode de routine est un dosage radio-immunologique (RIA), rapide et sensible mais de faible spécificité liée à des réactions croisées avec d'autres stéroïdes [117]. La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem(LC-MS/MS) est une méthode plus performante permettant de doser simultanément les précurseurs des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, avec une grande spécificité, sur un petit volume de

plasma. Cette méthode a été évaluée dans une population pédiatrique de 30 patients présentant un déficit en 21-OH, et permettait dans tous les cas de poser le diagnostic [118].

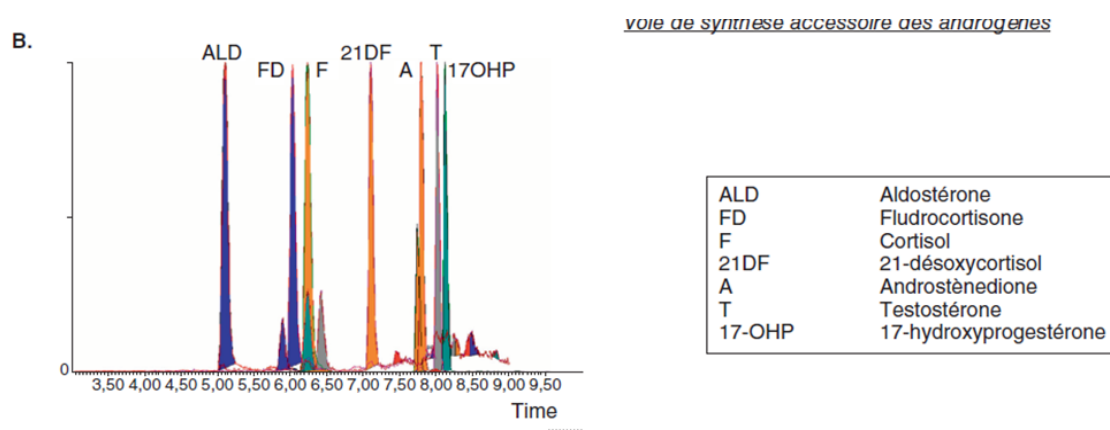


Figure 27 : Profil stéroïdien plasmatique par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). [118]

Les taux plasmatiques de la 17 hydroxyprogestérone sont normalement élevés à la naissance 23ng/ml, ils se normalisent pour atteindre des valeurs au-dessous de 1,5ng/ml, en cas de déficit en 21-hydroxylase les taux plasmatiques sont élevés et dépassent 50ng/ml. [63]

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

Dans notre étude la 17 hydroxyprogestérone est élevée chez tous les patients avec une valeur moyenne de 165.66ng/ml.

- ❖ La testostérone [34,52, 64]

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

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

❖ $\Delta 4$ androsténédione

Ses taux sont constamment élevés chez les sujets atteints ils sont corrélés aux variations de la 17-hydroxyprogesterone, c'est l'androgène caractéristique de l'atteinte corticosurrénalienne. [64]

❖ Cortisol plasmatique

Diminué dans les formes sévères, peut être normal dans les formes moins sévères. L'élévation après stimulation corticotrope est insuffisante [64]

❖ ACTH

Toujours élevée et reflète l'insuffisance de production du cortisol. [65]

4.3 Caryotype :

Il permet de confirmer le pseudo hermaphrodisme féminin il est indiqué devant toute anomalie de différenciation sexuelle. [66]

Dans notre étude le caryotype était réalisé chez tous les patients atteints d'un déficit en 21-OH et il a montré une erreur de sexe chez 6 patients.

4.4 Biologie moléculaire:

La biologie moléculaire complète le bilan génétique, elle est basée sur le screening des gènes responsables de chaque déficit enzymatique. L'HCS est une maladie héréditaire, à transmission autosomique récessive, due à des mutations de gènes spécifiques qui codent pour chacune des cinq enzymes nécessaires dans la voie de biosynthèse du cortisol.

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Les parents peuvent ne pas être malades, mais sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène malade. Seuls les enfants ayant reçu le gène muté à la fois de leur père et de leur mère sont atteints, La consanguinité augmente le risque de cette transmission. Donc la probabilité d'avoir un enfant atteint est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

Dans notre série les résultats de la biologie moléculaire chez ces patients porteurs de ce déficit sont en cours.

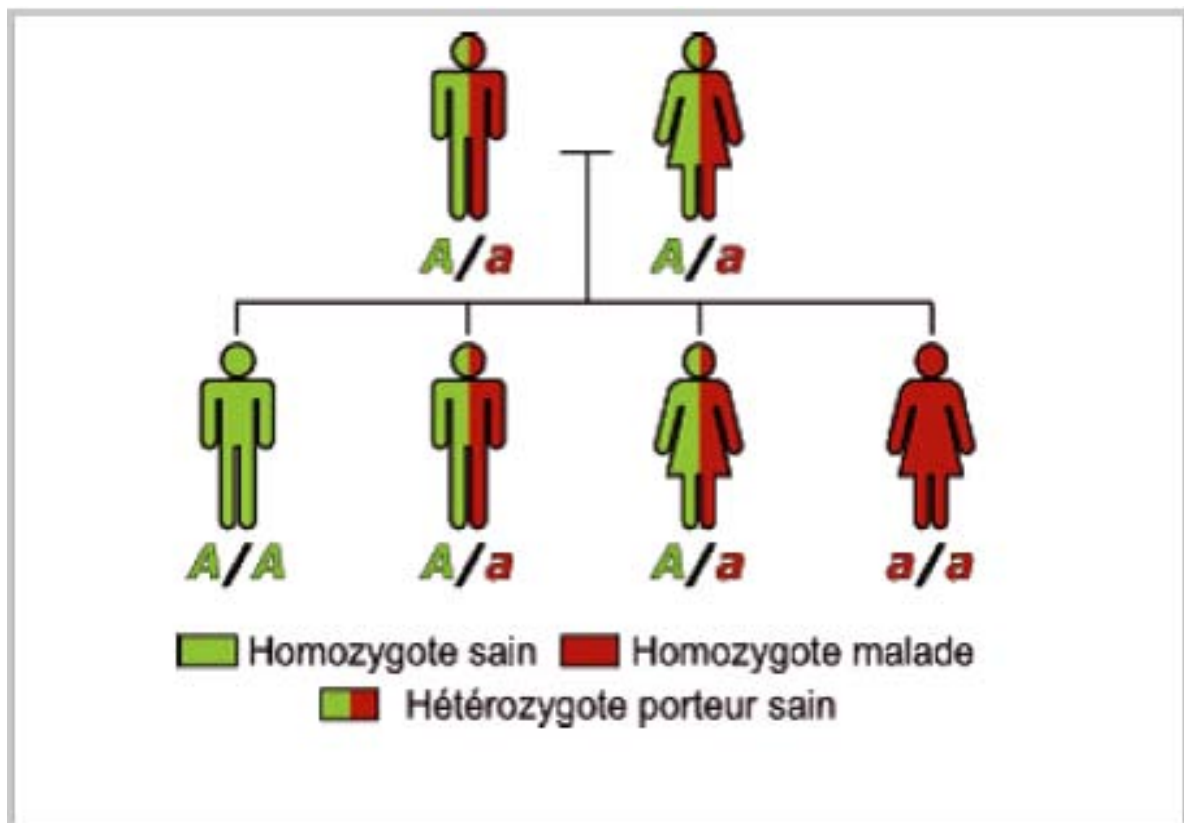


Figure 28 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

5. Explorations morphologiques :

5.1 l'échographie

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Sur un examen échographique à la naissance, les surrénales sont bien visibles en raison du rapport volumique entre les surrénales et le rein qui est de 1 sur 3, alors qu'il est de 1 sur 30 chez l'enfant et l'adulte. [67]

Les surrénales normales ont un aspect en Y ou en V à l'échographie, leurs surface est régulière ou discrètement lobulée avec un centre hyperéchogène et une périphérie hypoéchogène. [68]

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

L'analyse échographique de l'aspect des surrénales chez 25 patients dans une étude de ALAWAN a montré des anomalies intéressant les différents paramètres « taille, l'aspect échogène, surface », quand ces différents paramètres sont atteints, l'échographie devient d'une grande spécificité et sensibilité, mais son intérêt reste limité dans le diagnostic, elle trouve essentiellement place dans l'étude des organes génitaux internes dans l'anomalie de différenciation sexuelle. [69]

L'échographie abdomino-pelvienne est réalisée chez 13 patients ayant un déficit en 21 hydroxylase ; elle a montré la présence des organes génitaux internes chez tous ces patients et une augmentation du volume des deux surrénales dans un seul cas.

5.2 Les opacifications génitales [50, 57]

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

6. Traitement :

6.1 Traitement d'une crise aigüe avec perte de sel

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

6.2 Traitement de fond

C'est un traitement substitutif qui doit être maintenu à vie, il a pour but de corriger le déficit en minéralocorticoïdes afin d'éviter une déplétion sodée, [70] d'assurer une croissance, une puberté, un développement des fonctions gonadiques et une reproduction normale par freinage de l'hyperandrogénie.

❖ Glucocorticoïdes :

Il est préférable d'utiliser l'hydrocortisone, hormone naturelle avec une demi-vie courte, au moins jusqu'à la puberté, la dose est de 10 à 20 mg/m²/j répartie en 3 prises. [71, 72, 73] L'hydrocortisone était préconisé chez tous nos patients.

Certains auteurs ont suggéré l'utilisation de doses supérieures jusqu'à 50 mg/m² en période néonatale pour diminuer la taille du clitoris, qui reste sensible en période post-natale à l'exposition aux androgènes [119].

❖ Minéralocorticoïde :

Les patients qui se présentent avec un syndrome de perte de sel sont traités par la fludrocortisone (9 α fluorohydrocortisone) à la dose de 50 et 100 μ g/j. 68.42% de nos patients avaient utilisé ce médicament malgré qu'il ne soit pas encore commercialisé au Maroc.

La dose du nourrisson est élevée 25 à 50 μ g/j, elle diminue progressivement avec l'âge en rapport avec la diminution des besoins en minéralocorticoïdes. [34, 57, 74]

❖ La supplémentation en chlorure de sodium :

1 à 2g/j est nécessaire pour le nourrisson répartie en 4 prises par jour, en raison du contenu du lait maternel insuffisant en sodium.

Tableau XII : L'entretien thérapeutique chez les patients atteints d'HCS en période de croissance [75].

Drugs	Total dose	Daily distribution
GCs: HC tablets	10–15 mg/m ² · d	3 times/d
MCs: fludrocortisone tablets	0.05–0.2 mg/d	1–2 times/d
Sodium chloride supplements	1–2 g/d (17–34 mEq/d) in infancy	Divided in several feedings

The doses and schedules are meant as examples and should not be construed as a restrictive menu of choices for the individual patient.

6.3 Le traitement en cas de stress [76, 77]

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

6.4 Traitement en cas de décompensation [1]

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

6.5 Le traitement chirurgical :

Indiqué devant une anomalie de développement sexuel chez le patient 46 XX, en cas de déficit en 21 OH.

Le but de la chirurgie est d'obtenir un phénotype normal conforme au sexe d'élevage sans complications urogénitales : des voies urinaires normales sans obstruction ni infections à répétition et une vie sexuelle et une fertilité normales.

❖ Génitoplastie féminisante :[78]

L'âge de la chirurgie a fait l'objet de débat en particulier dans les pays anglo-saxons qui ont plaidé en faveur du retard chirurgical pour diminuer le risque de sténose vaginale et le recours aux dilatations vaginales plus tard.

actuellement des équipes recommandent une chirurgie précoce durant les premiers mois et ce pour la possibilité d'usage de la peau phallique qui reste un bon matériel de reconstruction vaginal en période néonatale et pour éviter les séquelles psychologiques.[126]

En pratique courante, l'âge de la chirurgie est orienté par beaucoup de facteurs ; entre autres le contexte socio culturel dans lequel on vit et aussi psychologique de la famille.

Dans notre étude une génitoplastie féminisante a été réalisée chez 4 patients suivis pour hyperplasie congénitale des surrénales avec déficit en 21 hydroxylase. L'âge moyen de la chirurgie était de 2.62 ans avec des extrêmes allant de 18 mois à 5 ans.



Figure 29 : Aspect pré et postopératoire des OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique CHU Mohamed VI Marrakech.

7. Surveillance

La surveillance clinique et biologique se fait tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans puis tous les 6 mois. [67, 79]

7.1 Surveillance clinique :

La surveillance de l'efficacité thérapeutique et la qualité de la prise en charge est avant tout clinique reposant sur :

- ❖ L'évaluation des paramètres auxologiques : poids, taille et IMC
- ❖ La tension artérielle
- ❖ Les signes d'hyperandrogénie : l'hirsutisme, l'acné
- ❖ Les signes pubertaires : classification de Tanner
- ❖ La palpation testiculaire (inclusions) chez le garçon.

7.2 Surveillance biologique :

Des marqueurs biochimiques peuvent aider le clinicien. Le dosage de la 17OHP, de l'androstènedione, précurseur de la testostérone, et le dosage de la rénine plasmatique sont classiquement utilisés, l'objectif étant de normaliser les androgènes et la rénine plasmatique et de diminuer la 17OHP sans atteindre la normalisation qui signerait un surdosage en glucocorticoïdes.

Une hospitalisation de 24 heures est conseillée afin d'obtenir des dosages de qualité. [79]

Le dosage de la 17 hydroxyprogestérone plasmatique doit être maintenu dans une valeur légèrement supérieure à la normale, le risque de surdosage est présent si la 17OHP est inférieur à 0,5ng/ml et celui de sous dosage si la 17OHP est supérieur à 10ng/ml. [80]

Le dosage de la testostérone doit être compris entre 10 à 15ng/ml, bon marqueur chez la fille à tout âge et chez le garçon après l'âge de 6 mois et avant la puberté [81].

Le dosage de la Δ 4androstènedione évalue le traitement freinateur chez les deux sexes. [69]

Actuellement il y a de nouveaux marqueurs de l'équilibre thérapeutique : Le dosage de la 11β -hydroxytestostérone et la 11β -hydroxyandrostènedione a été proposé comme marqueurs spécifiques de la sécrétion d'androgènes surrénaliens [120]. D'autre part, le dosage simultané des différents stéroïdes et de leurs intermédiaires par la LC-MS/MS, technique qui permet également le dosage de l'hydrocortisone et de la fludrocortisone dans le plasma, est un outil précieux pour l'évaluation de l'équilibre thérapeutique et de l'observance [118].

7.3 Surveillance radiologique

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

8. Evolution :

L'équilibre thérapeutique est difficile à obtenir dans les HCS, et un tiers des patients seulement ont un contrôle adéquat de la maladie [121].

8.1 Traitement non contrôlé

La fille atteinte d'une hyperplasie congénitale des surrénales présentera une irrégularité menstruelle, un hirsutisme, un dysfonctionnement ovarien type dystrophie poly kystique et un taux de fertilité bas. [82-84].

Chez les garçons le taux de fertilité est normal [52], cependant ils peuvent présenter une puberté précoce vraie [85] [86] et parfois des tumeurs testiculaires bilatérales.

Des épisodes de décompensation aigue nécessitant des hospitalisations répétées, Elles sont dues à un arrêt de traitement, à une insuffisance thérapeutique par non adaptation des doses à la croissance staturale ou à l'occasion d'infections intercurrentes, ces accidents de décompensation aigus peuvent engager le pronostic vital, parfois ils sont à l'origine de séquelles neurologiques graves. [87]

Lors d'un sous dosage en glucocorticoïdes, le freinage insuffisant de l'hyperandrogénie est responsable d'une accélération de la maturation osseuse et une soudure prématurée des épiphyses et donc d'une petite taille. Contrairement au surdosage qui entraîne un retard de croissance avec des manifestations liées à l'hypercorticisme iatrogène en particulier les infections et l'obésité. [88, 89]

8.2 Traitement contrôlé

La puberté est normale mais la croissance staturale des patients reste insatisfaisante, la taille finale est souvent au-dessous de la normale pour l'âge et le sexe, la taille finale moyenne chez la fille est de 156,7+/- 6.9cm et 164+/-7,6cm chez les garçons. [90]

9. Diagnostic et traitement prénatal

En 1965, Jeffcoate et Coll. ont réussi le premier diagnostic prénatal du déficit en 21-hydroxylase pour la forme classique par la mesure de la 17-cétostéroïde et prégnanetriol dans le liquide amniotique obtenu par amniocentèse vers la 16^{ème} - 17^{ème} semaine de gestation. [91, 92]

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

Actuellement, le diagnostic hormonal est remplacé par l'étude de l'ADN fœtal obtenue à partir des prélèvements des villosités chorales. L'analyse de l'ADN permet de faire un diagnostic précoce (7-10^{ème} Semaine d'aménorrhée), d'identifier les mutations responsables du déficit, et de prédire le phénotype. [93-96]

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

Dans le but de prévenir la virilisation des fœtus féminins atteint du déficit en 21-hydroxylase in utero, un traitement par un glucocorticoïde administré à la mère est envisagé, ce glucocorticoïde est la dexaméthasone à la dose de 20 µg/kg/jour [97, 98] car elle traverse la barrière placentaire et échappe à l'inactivation par la 11hydroxystéroïde déshydrogénase ainsi qu'à son pouvoir freinateur sur la surrénale fœtale [99]. En effet, le timing de début du traitement joue un rôle crucial. Il semble en particulier essentiel entre les 6^{ème} et 10^{ème} semaines de grossesse (SG), pendant la période critique du cloisonnement uro-génital [122], un traitement débuté après la 8^{ème} SG étant associé à divers stades d'anomalies de la différenciation sexuelle, mais jamais à un phénotype féminin normal.

10. Conseil génétique [2, 100, 101]

L'hyperplasie congénitale des surrénales a un mode de transmission autosomique récessive. Chacun des parents porte un gène de la 21-hydroxylase sain. Le risque d'avoir un enfant malade est de 1 sur 4. Le conseil génétique doit être fait chez toute famille où la mutation a été identifiée chez un enfant, ce conseil comporte l'apport d'information aux parents concernant la maladie, son évolution, sa transmission et les possibilités thérapeutiques existantes.

Tous nos patients avaient bénéficié d'un conseil génétique

11. Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénital des surrénales

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase répond a priori aux critères de la mise en place d'un dépistage néonatal : [102, 103] affection fréquente (1/10000 environ) et grave notamment dans sa forme avec perte de sel. Elle dispose d'un traitement efficace et bien codifié. Elle comporte un marqueur biologique sensible : 17-hydroxyprogesterone. On peut admettre qu'on doit la dépister, ce dépistage a été réalisé pour la première fois en 1977 par Pang et Coll en dosant la 17-hydroxyprogesterone dans l'éluât de sang séché, recueilli sur papier buvard prélevé entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour de vie[103] , cette technique est fiable et simple, les taux des faux positifs et des faux négatifs sont acceptables, ces derniers pouvant être diminués par le choix d'une deuxième barre, plus élevée pour les prématurés.

Quelles sont les contraintes de ce dépistage ? [104]

La première est celle du coût et du mode de financement, la seconde est celle du calendrier serré; c'est au cours de la 2^{ème} semaine de vie qu'ont habituellement lieu les manifestations les plus graves, il s'y ajoute les contraintes d'interprétation des résultats

nécessitant un travail d'équipe entre les laboratoires qui effectuent les dosages de la 17 hydroxyprogestérone.

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

12. Nouvelle thérapie :

Des innovations thérapeutiques sont en cours de développement. Un des objectifs est la reproduction du cycle nyctéméral du cortisol, dont la perturbation est associée, en dehors de tout surdosage, à des troubles de la régulation des glucides, de la pression artérielle, de la prise alimentaire et du sommeil, possiblement en lien avec des interactions entre les gènes de l'horloge et le récepteur glucocorticoïde entraînant une variation de sensibilité aux glucocorticoïdes temps et tissu dépendante [105]. L'administration d'hydrocortisone en continu en sous-cutané par pompe permet de reproduire la sécrétion physiologique du cortisol chez des patients porteurs d'HCS, conjointement à la diminution des taux de 17-OHP, ACTH et d'androstènedione et à l'amélioration de la qualité de vie [106]. Une formulation d'hydrocortisone à libération retardée a également permis de mimer le cycle nyctéméral du cortisol lorsqu'elle est administrée en 2 prises par jour, avec amélioration du contrôle de la maladie et diminution de la dose totale de glucocorticoïdes reçue dans une étude menée en Grande-Bretagne sur 16 patients adultes avec HCS [107].

Des formulations à doses pédiatriques seront commercialisées, ce qui permettra d'éviter les préparations officinales sources d'erreurs. Une autre stratégie est l'inhibition directe de la synthèse des androgènes surrénaliens, pour diminuer la dose d'hydrocortisone reçue et éviter le surdosage en glucocorticoïdes. L'inhibition centrale de la sécrétion d'ACTH par un antagoniste du récepteur à la CRH et l'inhibition périphérique de la sécrétion d'androgènes par un inhibiteur pharmacologique de la CYP17A1 ont permis d'améliorer le contrôle de la maladie, avec une bonne tolérance [108,109]. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ces deux thérapeutiques doivent être cependant vérifiées dans des études ultérieures et chez l'enfant.

Enfin, en tant que maladie monogénique, l'HCS est candidate aux techniques de thérapie génique pour restaurer l'activité de la 21-OH, techniques actuellement testées au sein de plusieurs équipes [110].

VI. Déficit en 11 β hydroxylase [1,111]

1. Physiopathologie :

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

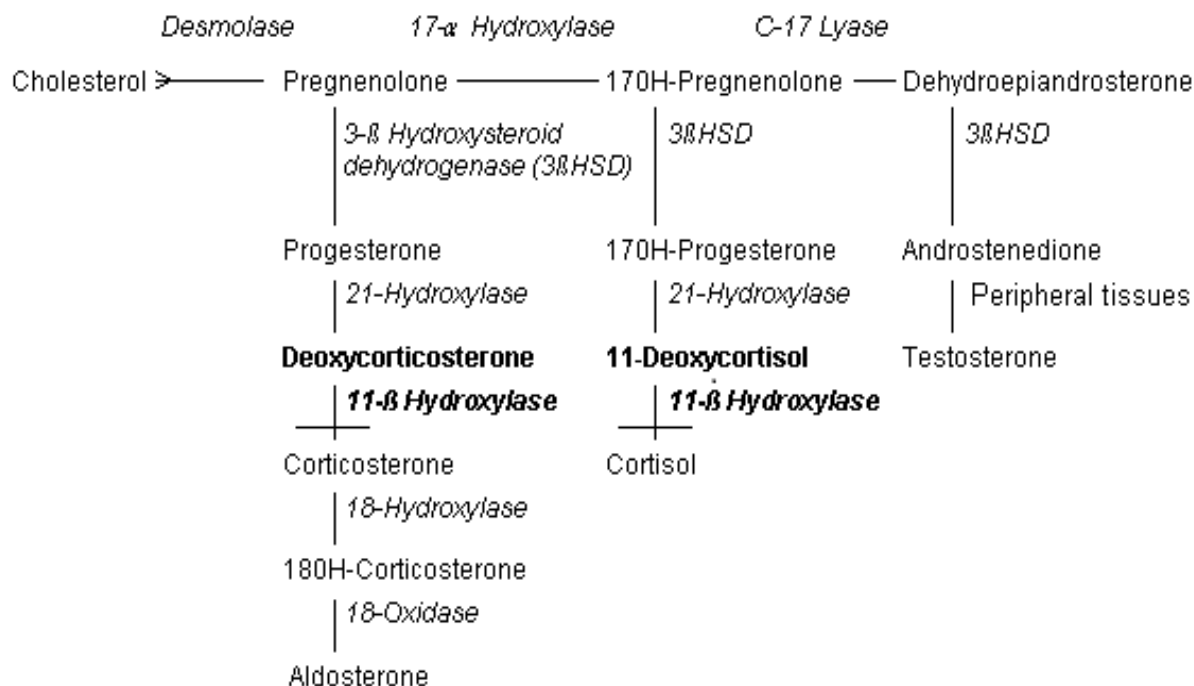


Figure 30: Schéma simplifié du déficit en 11 β hydroxylase

2. Génétique du déficit en 11 β - hydroxylase : [112, 113]

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

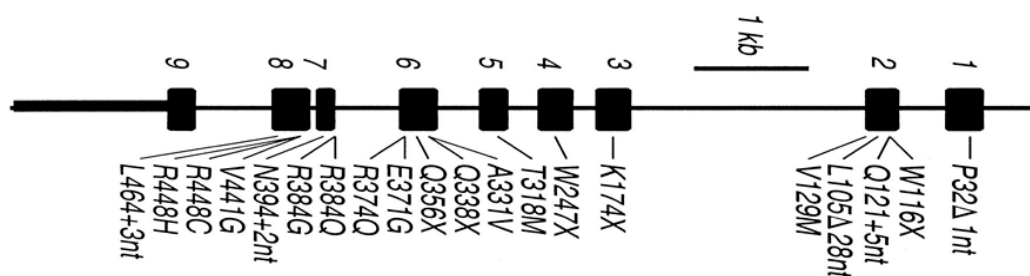


Figure 31 : Organisation génomique du gène de la 11 β hydroxylase (CYP11B1) [22]

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

Au Maroc 3 nouvelles mutations ont été découvertes chez trois familles. Il s'agit d'une mutation faux sens qui a entraîné le remplacement d'un acide aminé non polaire alanine par un acide hydrophobe, acide aspartic, théoriquement perturbant l'environnement hydrophobe, ce qui altère l'interaction de l'enzyme avec les substrats stéroïdes.

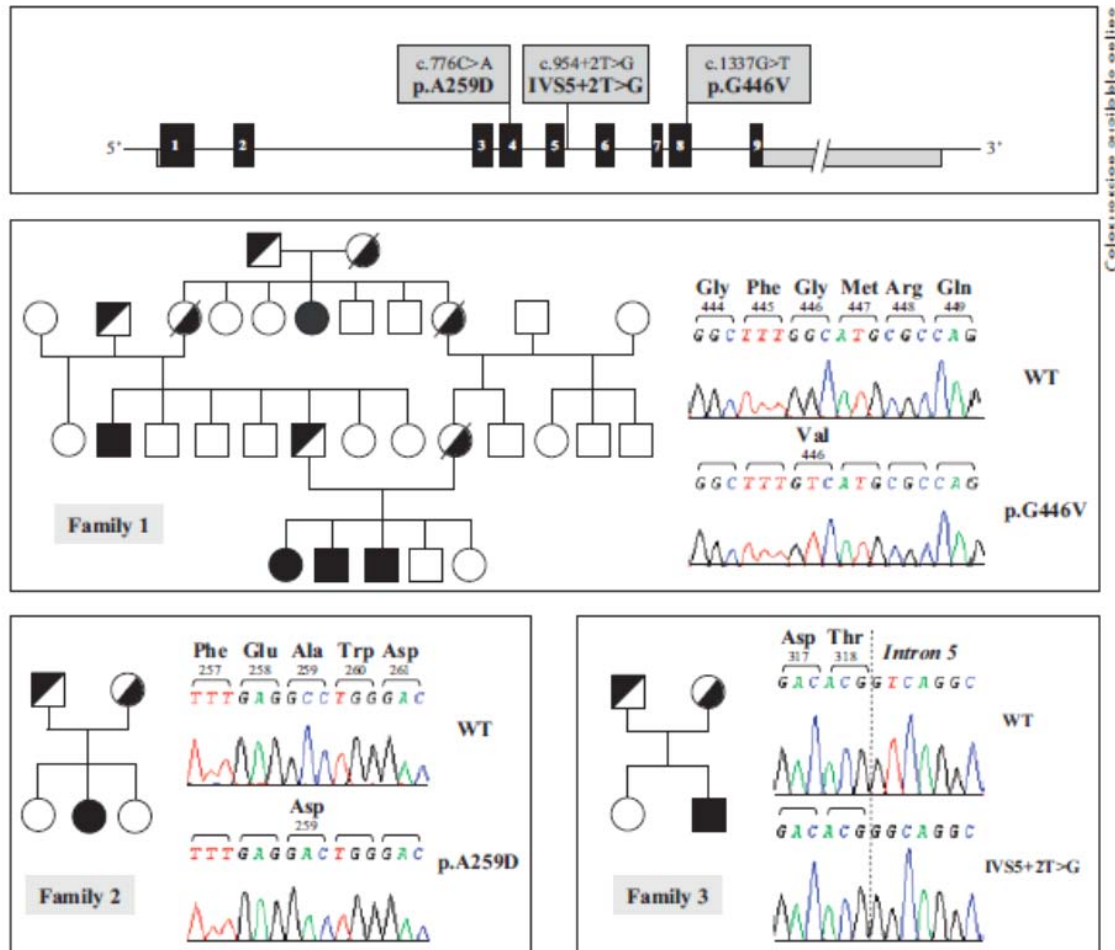


Figure 32 : Analyse de la mutation du gène CYP11B1 chez trois familles marocaines. [113]

La corrélation génotype-phénotype n'est pas actuellement établie. En effet, dans la population juive porteuse de la même mutation R448H, les phénotypes sont différents que ce soit pour le degré de virilisation, la sévérité de l'hypertension artérielle ou les taux de DOC et de composé S.

3. Clinique :

3.1 Syndrome de virilisation

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

3.2 Hypertension artérielle

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

D'autres signes d'excès en minéralocorticoïdes sont notés chez un petit nombre de patients comme l'hypokaliémie (observée chez une patiente dans notre étude), les douleurs musculaires ou les crampes. Malgré l'absence de déficit en minéralocorticoïdes, certains cas de syndrome de perte de sel ont été décrits. La plupart sont survenus au décours de la mise en route du traitement par hydrocortisone. Ce dernier inhibe la sécrétion accrue de DOC dans la zone fasciculée de la surrénale par le rétablissement du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'ACTH, qui n'est pas contrebalancée rapidement par une freination du système rénine-angiotensine et donc d'une augmentation de la synthèse de minéralocorticoïdes dans la zone glomérulée. Mais certains cas de syndrome de perte de sel ont été décrits avant la mise en route du traitement substitutif sans que l'on ait d'explication claire.

3.3 Autres signes d'hyperandrogénie :

Ce déficit se manifeste également par une pilosité pubienne précoce, une acnéenne accélérée de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse.

L'accélération de la maturation osseuse aboutit à une fusion précoce des cartilages de conjugaison et donc possiblement à une petite taille finale.

Les 2 cas de déficit en 11 β hydroxylase de notre série se sont présentées : une dans un tableau d'HTA et à l'examen clinique une virilisation des OGE, et l'autre dans un tableau de puberté précoce.

4. Bilan biologique :

Le diagnostic est basé sur l'élévation du composé S et de la DOC de base ou après stimulation par l'ACTH. Le taux des androgènes surrénaliens est élevé ($\Delta 4$ et testostérone). On peut également voir une élévation modérée de la 17OHP qui est en amont du bloc. En raison de l'excès de synthèse des métabolites minéralocorticoïdes, la rénine est basse. Elle peut parfois être associée à une hypokaliémie. Les 2 cas de déficit en 11 β hydroxylase de notre série ont présenté un taux de DOC très élevé associé à une activité rénine basse, une hypokaliémie est notée chez un seul patient.

5. Traitement

5.1 Traitement médical

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

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

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

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

Les 2 cas de déficit en 11β hydroxylase dans notre étude ont été traités par Hydrocortisone associé à un inhibiteur calcique chez un seul cas.

5.2 Traitement chirurgical

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

Une patiente dans notre étude atteinte du déficit en 11β OH a bénéficié en 2016 d'une chirurgie réparatrice (génitoplastie féminisante) avec une séance de dilatation vaginale en 2017.

6. Diagnostic et traitement anténatal :

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

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

1. Physiopathologie :

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

l'isomérisation des $\Delta 5$ stéroïdes (prégnénolone, 17OH prégnénolone et DHEA) en $\Delta 4$ stéroïdes respectivement, progestérone, 17OHP et $\Delta 4$). Son déficit complet entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol, de l'aldostérone et des androgènes surrénaliens.

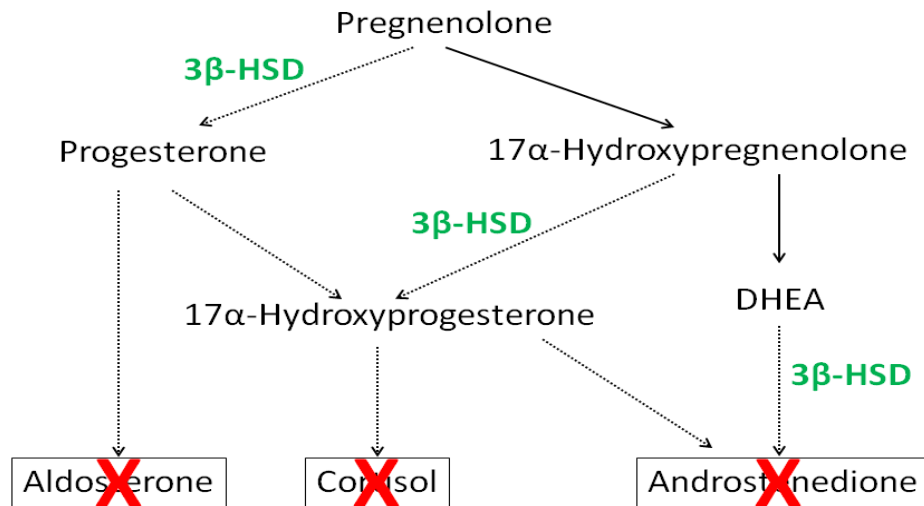


Figure 33 : Schéma simplifié du déficit en 3 β HSD

2. Génétique du déficit en 3β HSD :

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

3. Diagnostic Clinique :

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

Le syndrome de perte de sel fait partie du tableau clinique dans environ la moitié des cas, se manifestant dans les premières semaines de vie. Dans les formes sans perte de sel, le diagnostic chez la fille peut être fait tardivement dans l'enfance ou même à la puberté. Il doit être suspecté devant une histoire familiale associant des antécédents de décès d'enfant en période néonatale ou de garçons ayant un hypospadias.

4. Diagnostic biologique :

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

5. Traitement :

Le traitement associe l'hydrocortisone et la fludrocortisone en cas de syndrome de perte de sel. Le traitement chirurgical de l'hypospadias chez le garçon est fait généralement dans la

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

première année de vie. Il peut parfois nécessiter plusieurs interventions selon la sévérité de l'hypospadias et des complications postopératoires à type de fistule ou de sténose urétrale.



CONCLUSION



Au terme de ce travail certaines particularités sont décrites:

- ❖ L'âge retardé au moment du diagnostic rend le choix du sexe difficile du fait de l'hyper androgénie, ce choix doit se faire au sein d'un staff multidisciplinaire sans oublier une évaluation précise de la dimension psychologique.
- ❖ Le terrain génétique riche : une fréquence élevée des mariages apparentés et des cas index dans la famille.
- ❖ Le cout élevé des examens paracliniques non encore accessibles à une tranche importante de notre population rend la prise en charge de cette affection difficile dans certaines situations.
- ❖ Des problèmes de suivi: certains patients ne sont pas suivis régulièrement (vu les conditions géographiques d'éloignement).
- ❖ La nécessité de sensibiliser le personnel médical et paramédical sur :
L'importance de l'examen des organes génitaux externes chez tout nouveau-né et de penser au diagnostic de l'HCS devant un syndrome de perte de sel ou une anomalie de différenciation sexuelle sans gonades palpables.



ANNEXES



Protocole de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Selon le cahier des Protocoles de Service de Pédiatrie A (Pr Bouskraoui)
septembre 2015

diagnostic à évoquer devant :

- Anomalie de différenciation sexuelle (examen systématique de tout nouveau-né)
- Déshydratation inexpliquée
- Accélération de la croissance, puberté précoce, pilosité excessive, troubles des règles

bilan :

Bilan de retentissement :

- Ionogramme sanguin : hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose, hypoglycémie
- Ionogramme urinaire : natriurèse élevée

Bilan étiologique :

- Dosages hormonaux : 17 OH progestérone, rénine, aldostérone, ACTH, testostérone
- Echographie abdomino pelvienne : hypertrophie des glandes surrénales, utérus, ovaires
- Caryotype : déterminer le sexe, rechercher une mutation (gène responsable de la 21Hydroxylase+++)

prise en charge :

En urgence : devant les signes de déshydratation et l'hyponatrémie

- ✓ VVP+ Réhydratation sérum salé isotonique 100cc/ Kg/j + électrolytes (Na+, ca²⁺, pas de k+) si hyponatrémie profonde inférieure à 110mmol/l :
Réhydratation SG 5% 100cc/kg/j+ électrolytes, calculer le déficit sodé : (Na+ désirée - Na+ du patient mmol) X 0,6X poids (kg)La moitié à passer sur 4 heures et l'autre moitié sur 20heures puis en fonction des signes de déshydratation et l'ionogramme de contrôle
- ✓ NaCl : 10 à 15 mEq / kg / j par voie orale (Sachant que : 1g= 17 mEq)
- ✓ Hydrocortisone : 2mg/kg/4-6h en intraveineux
- ✓ Kayexalate : 1g/kg/j par voie orale si hyperkaliémie

à long terme :

- ✓ Hydrocortisone : 20mg /m²/j en 2 à trois prises par voie orale à vie
- ✓ Fludrocortisone : 40à 100ug /j dans la forme classique avec perte de sel
- ✓ Na Cl : 500mgX 3/ j par voie orale jusqu'à l'âge de 2 ans

- ✓ Les antis androgènes dans la forme non classique diagnostiquée à l'adolescence

 **Traitement chirurgical :**

§ Réduction clitoridienne avec vaginoplastie dans la forme virilisante pure sans perte de sel

Soutien psychologique pour les parents et l'enfant

§ Conseil génétique

- ✓ Prise en charge multidisciplinaire : pédiatre, chirurgien, endocrinologue, psychologue, généticien)

 **Suivi :**

- ✓ Par le pédiatre et l'endocrinologue
- ✓ Tous les 2 à 4 mois chez le nourrisson, 4 à 6 mois chez l'enfant
- ✓ Poids, taille, tension artérielle, examen général
- ✓ Ionogramme sanguin : natrémie, kaliémie, bicarbonate, glycémie
- ✓ S'assurer de l'observance du traitement
- ✓ Ajuster la dose en cas de fièvre, infection, situation de stress
- ✓ Guetter les complications : déshydratation, troubles de croissance, puberté précoce

Carte de soins et d'urgence

Nom enfant :
Prénom enfant :
Âge :ans.....mois
DIAGNOSTIC
TRAITEMENT ACTUEL (PER OS) HYDROCORTISONE (cp 10 mg) : ... mg matin, mg midi,mg soir FLUDROCORTISONE (cp 10 ou 50 µg ; rayer la mention inutile) ... µg matin,µg soir
MESURES À PRENDRE En cas de fièvre, diarrhée, maladie infectieuse sans troubles digestifs, ou vomissements répétés avec état général conservé, prévenir les parents, doubler les doses d'hydrocortisone. En cas d'altération de l'état général ou malaise, contacter le 15 (SAMU), et donner à l'enfant s'il est conscient du sucre oralement (1 sucre/20 k de poids ou 1 peu de jus de fruits). Faire une injection IM d'hémisuccinate d'hydrocortisone de.....mg
INFORMATION À FOURNIR AU MÉDECIN D'URGENCE : RISQUE D'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGUË
EN CAS DE BESOIN Contacter le service de pédiatrique (hôpital) -La journée au -Hors heures ouvrées au

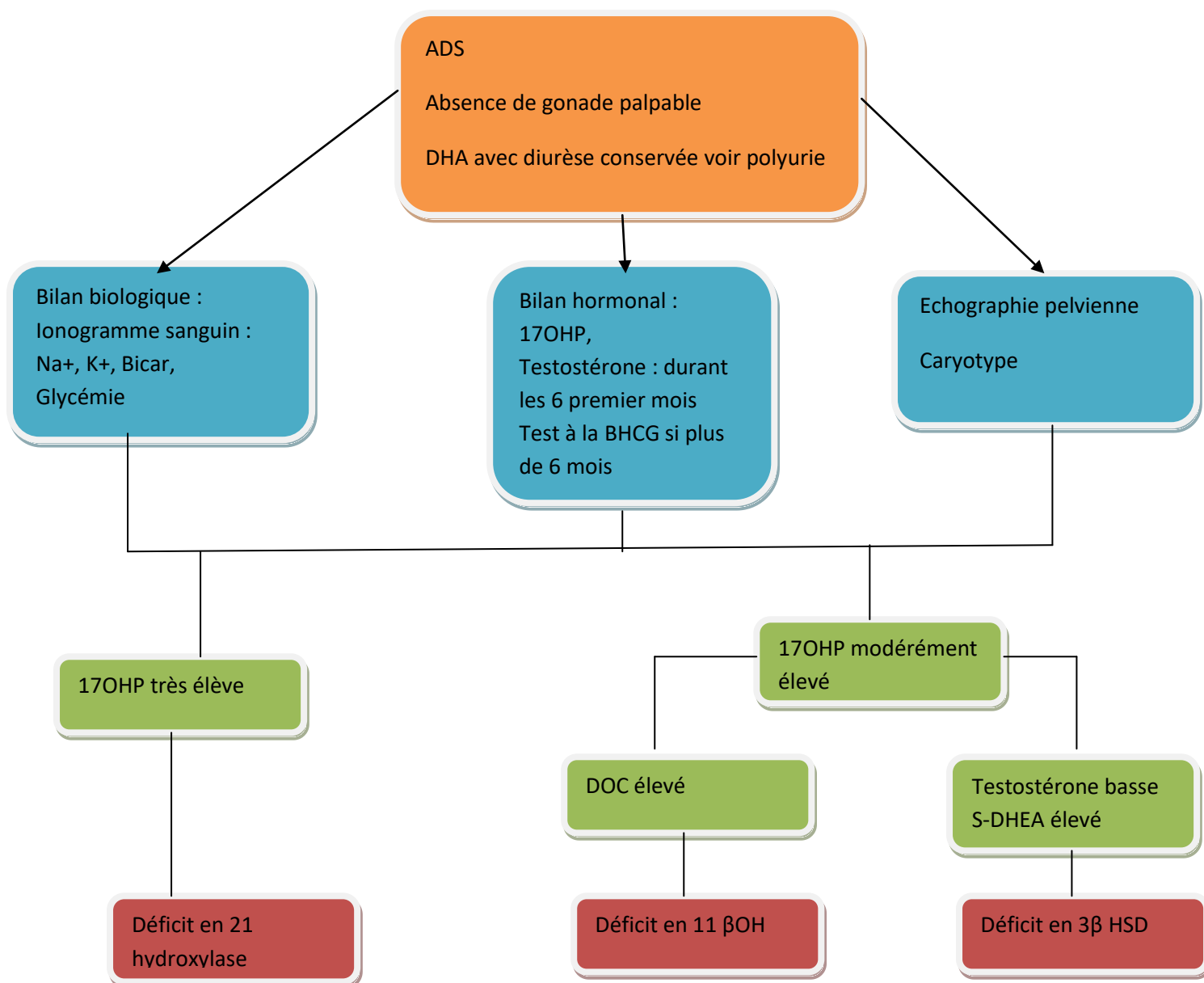
Fait à, le/...../201...

Médecin :

Docteur

Signature

Arbre décisionnel





RESUMES



Résumé

Introduction : L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie rare de transmission autosomique récessive qui résulte du déficit d'une des enzymes de la stéroïdogénèse, le déficit en 21-hydroxylase et le plus fréquent (90-95%). Elle est caractérisée par un large spectre de variantes cliniques et biologiques.

Objectifs : décrire le profil épidémiologique, clinique, para clinique évolutif et thérapeutique, des patients suivis pour hyperplasie congénitale des surrénales.

Matériels et Méthodes:Ce travail est une étude rétrospective des 19 malades suivis pour HCS, colligés au service de Pédiatrie A en collaboration avec le département de chirurgie pédiatrique et de génétique à l'hôpital mère et enfant, CHU Mohamed VI Marrakech, durant une période de 6 ans s'étalant du janvier 2012 au décembre 2017.

Résultats : L'analyse globale de nos résultats nous a permis de déduire que : l'âge moyen au moment de diagnostic était de 1 an et 6 mois .le diagnostic a été posé en période néonatale dans 42 %. La sex-ratio était de 1.11. Le mariage apparenté a été notée chez 47.36 % des patients et des cas familiaux ont été retrouvés dans 26.31 % des cas .le motif de consultation le plus fréquent était la déshydratation suivie par l'anomalie de différenciation sexuelle. La forme classique a été observée dans 95 % des cas contre 5 % pour la forme non classique: la forme virilisante avec perte de sel et la forme virilisante pure ont représenté respectivement 73.68 % et 26.31 %. Le déficit en 21 hydroxylase était impliqué dans 89 % des cas alors que le déficit en 11 β hydroxylase a été retrouvé dans 11 % des cas.

Conclusion : L'HCS est une maladie dont l'expression est favorisée par les mariages apparentés. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un déficit en 21 hydroxylase. Les tableaux cliniques variés doivent être reconnus. La forme avec perte de sel est une urgence thérapeutique d'où l'importance d'un diagnostic précoce.

Abstract

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia is a rare autosomal recessive disorder that results from the deficiency of one of the steroidogenic enzymes. The 21-hydroxylase deficiency is the most frequent (90–95% of cases). It is characterized by a broad spectrum of clinical and biological variants.

Objectives: to describe the epidemiological, clinical, para-clinical evolutionary and therapeutic profile of patients followed for congenital adrenal hyperplasia.

Materials and Methods: This work is a retrospective study of 19 patients, collected at the Pediatrics A department, Mother and Child Hospital, Mohammed VI Marrakech Teaching Hospital, during a 6-year period stretching from January 2012 to December 2017.

Results: The overall analysis of our results allowed us to deduce that: the mean age at the time of diagnosis was 1 year and 6 months. The diagnosis was made in the neonatal period in 42 %. The sex ratio was 1.11. Family consanguinity was noted in 47.36% of patients. Familial cases were found in 26.31 % of cases. The most frequent reason for consultation was dehydration followed by the anomaly of sexual differentiation. The classic form was observed in all cases: the virilizing form with loss of salt and the pure virilizing form accounted respectively 73.68 % and 26.31 %. Deficiency of 21 hydroxylase was involved in 89 % of the cases while the deficit of 11 β hydroxylase was found in 11 % of cases.

Conclusion: CAH is a disease whose expression is favored by consanguinity. In the majority of cases, it is a 21 hydroxylase deficiency. The various clinical pictures must be recognized. The form with loss of salt is a therapeutic emergency hence the importance of an early diagnosis.

ملخص

مقدمة: فرط التنسج الخلقي للكلظر هو اضطرابوراثي ناديرينتج عن نقص أحد الإنزيمات الستيرويدية . نقص 21 هيدروكسيلاز هو الأكثر شيوعاً (95-90%) من الحالات . يتميز هذا المرض ببطيئو اسعمنالمتغير االسريرييةو البيولوجية.

الأهداف : يهدف هذا العمل لدراسة المظاهر الوبائية؛ السريرية ؛ العلاجيةو التطورية لهذا المرض عند الأطفال.

المواد والطرق : هذا العمل عبارة عن دراسة استرجاعية لـ 19 مريضاً، تم جمعها في قسم طب الأطفال A، مستشفى الأمو الطفل، بمستشفى محمد السادس براكش، خلال فترة 6 سنوات من يناير 2012 إلى ديسمبر 2017.

النتائج : سمح لنا التحليل الشامل للنتائج الجناياستنتاج أن : متوسط العمر في وقت التشخيص كان سنو 6 أشهر . تم إجراء التشخيص في فترة الوليد بنسبة 42% . كانت نسبة الجنس 1.11 لوحظ زواج الأفا في 47.36% من المرضى . تم العثور على الحالات العائلية في 26.31% من الحالات . كان السبب الأكثر شيوعاً هو الجفاف في هيش ذو التمايز الجنسي . وقد لوحظ الشكل الكلاسيكي في جميع الحالات : شكلمعقدانا الملحوشكلالاتبساالجنسييمثلالنعلناالوالي 73.68% و 26.31% . وشاركنقصي 21 هيدروكسيلاز في 89% من الحالات في حين تم العثور على عجز 11 هيدروكسيلاز في 11% من الحالات.

الخلاصة : فرط التنسج الخلقي للكلظر يز دادشيو عا في حاله وجود قراية، هيدروكسيلاز هو الأكثر شيوعاً، يجب التعرف على الصور السريرية المختلفة الشكلمعقدانا الملحوهو حالة طوارئ علاجية ومنهنا تاتياً همية التشخيص المبكر .



BIBLIOGRAPHIE



1. 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 molecularbiology in the understanding and management of the disease.

Ann. endocrinol, 2005; 66, 3: 225-232

3. Luisa Delle Piane, Paolo F. Rinaudo, and Walter L.

Miller 150 Years of Congenital Adrenal Hyperplasia: Translation and Commentary of De Crecchio's Classic Paper from 1865.

History of endocrinologie from the endocrine society on 22 April 2015.

4. Melvin M. Further

Studies on the treatment of CAH with cortisone .Effect of cortisone and compound β in infants with disturbed electrolyte metabolism.

Pediatric .1998, 102

5. Anthony J, Swerdlaw D.

Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study.

J. pedia, 1998, 133(4)

6. Forest M.G, David M.

Diagnostic et traitement anténatals de l'hyperplasie congénital des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

Rev. Prat 1991, 41(13)

7. Deneux H, Tardy V, Dib A et Al. J. Clin.

Phenotype- genotype correlation in 56 women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency.

Endocrino I. Metab. 2001, 86(1)

8. Hans H, Rivkees S, Cowley D et Al

Home monitoring of 17OHP levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper bloods amples.

J. Pediatr. 1999, 134(2)

9. Meer A. Duprey J. Fiet P et Coll.

Hyper androgénie par déficit en 3β hydroxy steroide déshydrogénase à révélation tardive Presse.

Med 1994, 23, 1339-43.

10. WHITE P. C., CHAPLIN D. D., WEIS J. H., DUPONT B., NEW M. I., SEIDMAN J. G.

steroid 21-hydroxylase genes are located in the murine S region.

Nature. 29 décembre 1984. Vol. 312, n°5993, p. 465-467.

11. MCNUTT N. S., JONES A. L.

Observations on the ultrastructure of cyto differentiation in the human fetal adrenal cortex. Lab. Invest. Juin 1970. Vol. 22, n°6, p. 513-527.

12. ZACHMANN M, D. TASSINARI, A. PRADER

Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta hydroxylase deficiency. A study of 25 patients
J. Endocrinol. Metab. 1983, vol 56, p: 222-229.

13. GONCALVES J., FRIAS A. AND MOURA L

Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency
Exp Rev Mol Med, 2007, 9(11), 1-23.

14. NEW MI, CARLSON A, OBEID J, MARSHALL I, CABRERA MS, GOSCO A, ET AL

Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86, 5651-7

15. OGILVIE CM, CROUCH NS, RUMSBY G, CREIGHTON SM, LIAO LM, CONWAY GS.

Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues.
Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64:2-11.

16. KRONE N., DHIR V., IVISON H. E. AND W.

ARLTCongenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency.
Clin Endocrinol, 2007. Vol: 66 (2), p: 162-172.

17. HUANG, N., ET AL.

Diversity and function of mutations in P450 oxidoreductase in patients with antley-bixler syndrome and disordered steroidogenesis.
Am J Hum Genet 2005, 76, 729-749.

18. HUGHES I

Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype.
J Clin Endocrinol Metab, 2002, 15 suppl 5, 1329-40.

19. http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/endo.pdf

20. Atlas d'histologie humaine et animale

21. VOLKL TM, SIMM D, BEIER C, DORR HG.

Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.

Pediatrics 2006; 117:e98–e105.

- 22. 21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease.**

Annales d'Endocrinologie., 2005, 66, n° 3, 225–232.

- 23. Deneux H, Tardy V, Dib A et al.**

Phenotype– genotype correlation in 56 women with non classical congenital hyperplasia due to 21– hydroxylase deficiency.

J. Clin. Endocrinol.Metab. 2001, 86 (1)

- 24. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al.**

Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21–hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.

J Clin Endocrinol Metab 2010 Sep;95(9):4133–60.

- 25. YANASE T, SIMPSON ER, WATERMAN MR.**

17 alpha–hydroxylase/17, 20–lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition.

Endocr Rev 1991; vol: 12, p: 91–108.

- 26. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al.**

Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21–hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003.

Arch Pediatr Adolesc Med 2012 Feb;166(2):113–20.

- 27. P. C. WHITE**

Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls

J Clin Invest, 2006, 116(4), 872–4.

- 28. PANG S, CLARK AT, FREEMAN LC, DOLAN LM, IMMKENL, MUELLER OT, ET AL.**

Maternal side effects of prenatal dexaméthasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia.

J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 249–53.

29. KRONE N. ET AL

Analyzing the Functional and Structural Consequences of Two Point Mutations (P94L and A368D) in the CYP11B1 Gene Causing Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting from 11-Hydroxylase Deficiency
J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(7), 2682-2688.

30. THILEN A, LARSSON A.

Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969- 1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis.
Acta Paediatr Scand 1990, vol; 79, p: 168-75.

31. NEW M.I.

Extensive clinical experience: non classical 21-hydroxylase hyperplasia.
J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11), 4205-14.

32. Forest M.G

Déficit enzymatique surrénaliens
Rev. Prat. 1998,48

33. Kandmir N, Yordam N.

Congenital adrenal hyperplasia in Turkey
Acta pediatr, 1997, 86 (1)

34. Amri F, Ntroudi, S.Fejji.

Hyperplasie congénitale des surrénales: aspects épidémiologiques et évolutifs.
Revue.Maghreb.Ped, 1997.II (5)

35. Cartigny- Maciejewsky M, Guilley N.

Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase : expérience lilloise 1980-1996
Arch. Pediatr. 1999, 6 : 157-8

36. 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.

37. KANDEMIR N, YORDAM N.

Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients.
Acta Paediatr 1997; vol 86, p: 22-5.

38. WHITE PC, SPEISER PW.

Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16:273-88.

39. Krone N, Arlt W.

Genetics of congenital adrenal hyperplasia.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 Apr;23(2):181-9.

40. MOISAN AM, RICKETTS ML, TARDY V, DESROCHERS M, MEBARKI F, CHAUSSAIN JL, ET AL.

New insight into the molecular basis of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes.
J Clin Endocrinol Metab 1999; 84, 4410-25.

41. SPARKES, R. S., I. KLISAK, AND W. L. MILLER.

Regional mapping of genes encoding human steroidogenic enzymes: P450_{scc} to 15q23-q24; adrenodoxin to 11q22; adrenodoxin reductase to 17q24-q25; and P450_{c17} to 10q24-q25.
DNA Cell Biol; 1991.vol: 10, p: 359-365.

42. KNORR D.

Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia in infancy.
Act Paediatr Jpn 1988; 30:89-92.

43. 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.

44. FOREST MG, TARDY V, NICOLINO M, DAVID M, ANDMOREL Y

21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease.

Annales d'Endocrinologie (Paris) 2005; 66, 225-232.

45. KOSTASKA K. ; LISA L. ; PRUSA R.

Common CYP21 gene mutations in Czech patients and statistical analysis of worldwide mutation distribution

Central European Journal of Public Health, 2003, 11, no:3, 124-128.

46. FOREST, M.G., ET AL.

Hyperplasie congénitale des surrénales.

Endocrinologie périnatale. Progrès en pédiatrie, 2005, ed. Doin. Vol.18, 133-170.

47. KRONE N., ARLT W.

Genetics of congenital adrenal hyperplasia

B Pract Res Clin Endocrinol & Metab 2009, 23; 181-192.

48. PINTO G, TARDY V, TRIVIN C, THALASSINOS C, LORTATJACOBS, 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.

49. Anthony J, Swerdlaw D.

Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study.

J. pedia, 1998, 133(4)

50. Forest M.G, Morel Y

Formes non classiques dites "tardives" du déficit en 21 hydroxylase Revfranç.

Endocrinol, 1992,33, 4-5 (juillet-octobre)

51. Nordenstrom A, Thilen A, Larson A.

Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for CAH due to steroid 21 hydroxylase deficiency

J. Clin. Endocrinol.Metab. 1999, 84(5)

52. Sultan C ,Labaccaro J.M, Jean R.

Hyperplasie congénitale des surrénales : stratégie diagnostic et thérapeutique.

Rev. Fr. endocrinol .1988, 29 (4)

53. Pang S

Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic evaluation update.

Endocrinol. Clin.North. Am. 1998, 26 (4)

54. White PC, Speiser PW.

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.

Endocr Rev 2000;21:245-91.

55. Merke DP, Chrousos GP, EisenhoferG,et al.

Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency.

N Engl J Med 2000; 343: 1362-8.

56. Carlson A.D, Obeid J.S, Kanelloponi N.

Congénital adrenal hyperplasia: update on prenatal diagnosis and treatment.J.steroid.

biochim. Mol. Biol: 1999, 69(6)

57. David M.

Hyperplasiecongenital des surrénales

Endocrinologie pédiatrique paris 1984.

58. Kirhnle U, Bullinger M.

Outcome of congenital adrenal hyperplasia Pediatrsurg , 1997, 12(7).

59. Linquette M.

Généralités sur les états intersexués

EMC. Glandes 10033 A-10.1

60. Carel J.C, Marrakchi, Roger M et Coll

Les déficits en 21 hydroxylase à révélation tardive de l'enfant
An pédiat, 1993,40(7)

61. Frank G.R

Nearfatal misdiagnosis of congénital adrenal hyperplasia
J.pediatr 1997, 131(1)

62. Schreiner F, Brack C, Salzgeber K, Vorhoff W, Woelfle J, Gohlke B

False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia.
Eur J Pediatr 2008; 167: 479-481.

63. Yvonne Fullaa,, Laurence Guignatb, Marie–Annick Duguéa, Guillaume Assié b, Xavier Bertagnab

Exploration biologique de la fonction corticotrope
Revue francophone des laboratoires – NOVEMBRE 2009 – N°416

64. Morel Y, Bertrand J, Rappaport R.

Disorders of hormone synthesis
Pediatric endocrinology 1993, 181-90

65. Delague V, Souraty N, Khallouf E et al.

Mutational analysis in Lebanese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency
Horm Res. 2000, 53: 77-82

66. 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

67. Salhi O

Hyperplasie congénitale des surrénales

Thèse Med .Rabat. 1999,163

68. Kangaroo H

Sonography of adrenal glands in neonates and childrenJ.
Clin. Ultrasound, 1986, 14, 43-7

69. Ibrahim Al-Alwan, MB,BS, FRCPC, Oscar Navarro, MD, Denis Daneman, MB,BCh,FRCPC, and Alan Daneman, MB,BCh, FRCPC

Clinical utility of adrenal ultrasonography in the diagnosis of congenital adrenalhyperplasiaTHE JOURNAL OF PEDIATRICS JULY 1999

70. Hans H,Rivkees S, Cowley D et Al.

Home monitoring of 17OHP levels in congenital adrenal hyperplasia with filterpaper blood samples.

J. Pediatr. 1999, 134(2)

71. Merke D.P., Bornstein S.R.

Congenital adrenal hyperplasia
Lancet 2005 ; 365 : 2125-2136

72. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology

J. Clin. Endocrinol.Metab. 2002 ; 87 : 4048-4053

73. Pinto G., Tardy V., Trivin C., Thalassinos C., Lortat-Jacob S., Nihoul-Fekete C. , et al.

Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management

J. Clin. Endocrinol.Metab. 2003 ; 88 : 2624-2633

74. Forest M.G.

Adrenal testsIn: functional endocrinologic diagnosis in children and adolescents
Edition Ranke, 1992.

75. PHYLLIS W. ET AL.

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.

J Clin Endocrinol Metab. 2010 September; 95(9): 4133-4160.

76. Charmandari E., Lichtarowicz-Krynska E.J., Hindmarsh P.C., Johnston A., Aynsley-Green A., Brook C.G.

Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness

Arch. Dis. Child. 2001 ; 85 : 26-28

77. Weise M., Drinkard B., Mehlinger S.L., Holzer S.M., Eisenhofer G., Charmandari E. , et al.

Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004 ; 89 : 3679-3684

78. HUGHES IA, HOUK C, AHMEDSF, LEE PA.

Consensus statement on management of intersex disorders.

Arch Dis Child 2006; vol 91, p: 554-63.

79. Sautel P

Croissance et maturation osseuse dans l'HCS chez 18 enfants traités

These Med. Lyon. 6 1989, 12.

80. Alsaedi S, Dean H, Dent W et al

Screening for CAH: the delfia screening test overestimates serum 17-OHP in preterm infants Pediatrics, 1996, 97.II (5)

81. Franzel S, Door H.G.

Problem of delayed diagnosis of an uncomplicated adrenogenital syndrome with 21 hydroxylase defect a 7 year old boy.

J. Med. Woch. 1998. 723(27): 827-31.

82. P. C. Hindmarsh,

Management of the child with congenital adrenal hyperplasia,

Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 23, no. 2, pp. 193-208, 2009.

- 83. T. H. Johannsen, C. P. L. Ripa, E. L. Mortensen, and K. M. Main,**
Quality of life in 70 women with disorders of sex development
European Journal of Endocrinology, vol. 155, no. 6, pp. 877–885, 2006.
- 84. 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. Epub 2008 Feb 5.
- 85. Jaakkola J, Vuolteenaho R.**
Growth of patients with 21 hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.
Pediatr. Research, 1997, 86(1)
- 86. Bost M**
Puberté précoce
EMC. Endocrino–nutrition. 10033C 10.
- 87. Lee H, Kuo J, Chao H et al.**
Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency in Chinese.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85 (2)
- 88. Van der Kamp H.J., Otten B.J., Buitenweg N., De Muinck Keizer–Schrama S.M., Oostdijk W., Jansen M., et al.**
Longitudinal analysis of growth and puberty in 21–hydroxylase deficiency patients
Arch. Dis. Child. 2002 ; 87 : 139–144
- 89. Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer–Bahlburg, Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen, and Perrin C. White A**
Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21–Hydroxylase Deficiency
International Journal of Pediatric Endocrinology March 2010

- 90. E.A., Dimeglio L.A., Wright J.C.,Freidenberg G.R., Seshadri R., Pescovitz O.H.**
Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis
J. Pediatr. 2001 ; 138 : 26-32
- 91. SarojNimkarn. Maria I.**
Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenalhyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
Molecular and cellular endocrinology 300(2009) 192-196
- 92. Forest M.**
Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenalhyperplasiadue to 21-hydroxylase deficiencyHum.
Reprod. Update 10. 469-485 (2004)
- 93. Lee,H, H . Lee Y, J. Chan P. Lin C, Y**
Use of PCR-based amplification analysis as a substitute for the southern blotmethod for CYP21 deletion detection in congenital adrenal hyperplasia .
clin. Chem. 50.1074-1076 (2004)
- 94. Mao R , Nelson L Kates R**
Prenatal diagnosis of 21 hydroxylase deficiency caused by gene conversion andrearrangement : pitfalls and molecular diagnostic solutionsprenat.
Diagn22 2014-2020 (2002)
- 95. Hall C, Jones J, Dolezal C,**
Behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls withcongenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocrinol.Metab 89: 419-424 (2004)
- 96. Carlson A, Obeid J Marshall I,**
Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies.
Endocrinologist 13, 233-239 (2003)

- 97. Lajic S, Wedell A, Hungbui T et al**
Long term somatic follow-up of prenatally treated children with CAHJ.
Clin.Endocrinol.Metab, 1998, 83 (11)
- 98. Dumic M, Brkljacic L, Plavsic V et al**
Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in Croatia
Am, J.Med Genet,1997,72 (3)
- 99. New MI**
Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia the USA experience
EndocrinolmetabClin North Am 2001; 30; 1-13
- 100. GuidolletTardy V.**
Le déficit en 21-hydroxylase .mis au point de l'exploration moléculaire de 1538 patients et 188 hétérozygotes, corrélations génotype phénotype.
Thèse de doctorat. University Lyon I. 2002
- 101. association française pour le dépistage et prévention des handicaps de l'enfant(AFDPHE)les**
prélèvements de sang sur papier pour le dépistage néonatal.Recommandations pour leur
collecte, leur traitement et leur conservation
ArchPed 1995,2 : 3-7
- 102. Calender Arecommandations éthiques dans le cadre du dépistage génétique des**
affectionsendocrines à caractère héréditaire
An Endocrinol. 1997, 85 : 343-48
- 103. Croiset M, Guillet J, Lambert B**
Hyperplasie congénitale des surrénales et dépistage néonatal.
Rev. Franc. Endocrinol clin, 1987, 28,3
- 104. JC Joble**
Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales est-il utile ?
Immunoanalbiolspéc (1992) 33, 101-104

- 105. Johannsson G, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Stewart PM.**
Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatments.
Curr Med Res Opin 2014 Sep;30(9):1833–47.
- 106. Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, Gounden V, Kumar P, Sinaii N, et al.**
A Phase 2 Study of Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia.
J Clin Endocrinol Metab 2016 Dec;101(12):4690–8.
- 107. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, et al.**
A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia.
J Clin Endocrinol Metab 2015 Mar;100(3):1137–45.
- 108. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, et al.**
Single-Dose Study of a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency.
J Clin Endocrinol Metab 2016 Mar;101(3):1174–80.
- 109. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, et al.**
Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency.
J Clin Endocrinol Metab 2014 Aug;99(8):2763–70.
- 110. Perdomini M, Dos Santos C, Goumeaux C, Blouin V, Bougnères P.**
An AAVrh10-CAG-CYP21-HA vector allows persistent correction of 21-hydroxylase deficiency in a Cyp21(–/–) mouse model.
Gene Ther 2017 May;24(5):275–81.
- 111. Saroj Nimkarn and Maria I.**
New Steroid 11 β -hydroxylase deficiency, congenital adrenal hyperplasia Adrenal Steroid Disorders Program,
Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029, USA (2008)
- 112. Nils Krone, MD**

Wellcome Trust Clinician Scientist Fellow , WiebkeArlt, MD, DSc, FRCP, Professor of Medicine, MRC Senior Clinical Fellow Genetics of congenital adrenal hyperplasia Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 181–192

- 113. L. Chabraoui a F. Abid a R. Menassa b A. Gaouzi c A. El Hessni d Y. Morel. B**
Three Novel CYP11B1 Mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 11Beta-Hydroxylase Deficiency in a Moroccan Population
HORMONE RESEARCH PEDIATRIC 2009
- 114. J Paul Frindik, MD,**
FACE Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences <http://emedicine.medscape.com> (2010)
- 115. Parsa AA, New MI**
Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia.
J Steroid Biochem Mol Biol 165: 2–11. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.06.015
- 116. L. Dumeige et al.**
Nouveautés dans l'hyperplasie congénitale des surrénales.
Annales d'Endocrinologie 78 (2017) S21–S30
- 117. Muñoz LN, Ochetti M, Perez G, Sobrero GM, Silvano LK, Martin SE, et al.**
Measurement of Serum 17 α -Hydroxyprogesterone in Infants by Radioimmunoassay.
Pediatr Endocrinol Rev PER 2015 Jun; 12(4):366–72.
- 118. Travers S, Martinerie L, Bouvattier C, Boileau P, Lombès M, Pussard E.**
Multiplexed steroid profiling of gluco- and mineralocorticoid pathways using a liquid chromatography tandem mass spectrometry method.
J Steroid Biochem Mol Biol 2017 Jan; 165(Pt B):202–11.
- 119. Bougnères P, Bouvattier C, Cartigny M, Michala L.**
Deferring surgical treatment of ambiguous genitalia into adolescence in girls with 21-hydroxylase deficiency: a feasibility study.
Int J Pediatr Endocrinol 2017; 2017:3.

- 120. Turcu AF, Auchus RJ.**
Clinical significance of 11-oxygenated androgens.
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017 Jun; 24(3):252–9.
- 121. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al.**
Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia.
J Clin Endocrinol Metab 2012 Dec; 97(12):4429–38.
- 122. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, Gay CL, Chatelain P, David M, et al.**
Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46, XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures.
J Pediatr Urol 2014 Oct; 10(5):941–7.
- 123. N.S.Fedala, A.Safer.**
Hyperplasie congénitale des surrénales: à propos de 50 cas .
Annales d'endocrinologie 74(2013):322–34
- 124. O.Benabbas.**
Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation néonatale à propos de 9 cas.
Thèse en médecine Université sidi Mohammed ben Abdellah FES, 2011.88
- 125. M.Chabah.**
Hyperplasie congénitale des surrénales.
Thèse en médecine Université Hassan II Casablanca .2012.42

قسم الطب

أقسامها العظم

أنار اقباله فيمهنتي.

وأنصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال الباذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأنحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون نعلًا دواءً آمنًا وسائر رحمة الله،

بإذلة عايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأنأثاب علمي بالعلم، وأسخره لنعف الإفساد للأذى.

وأنأوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختًا لكل من يملأ المهنة الطبية متعاونين نعلًا ببر والت

قوى.

وأنكون حياة تيمض أقيامًا في سريو علانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله وسؤلها المؤمنين.

والله علما أقول شهيدا

أطروحة رقم 89

سنة 2018

فرط التنسج الكظري عند الطفل

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/02

من طرف

الآنسة : ليلى الحزاري.

المزداة في 17 شتنبر 1991

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فرط التنسج الكظري - نقص 21 هيدروكسيلاز - فقدان الملح - خلل التشوه الجنسي.

اللجنة

الرئيس

م.بوسكراوي

السيد

أستاذ في طب الأطفال و عميد كلية الطب و الصيدلة.

المشرفة

غ.ضرايس

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

م.ولاد صياد

السيد

أستاذ في جراحة الأطفال .

ف.م.ر. ماء العينين

السيد

أستاذ مبرز في طب الأطفال.

الحكام