



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Aboubakrb belkaïd– Tlemcen

Faculté de médecine

hyperplasie congénitale des surrénales

Encadreur : Dr. KADDOUR Abdellah

(Maitre Assistant en Pédiatrie)

Réaliser par : -LARIBI Redouane

-BOUAYED Mourad

Année Universitaire : 2016/2017

I. INTRODUCTION

L'axe corticostérone du corps humain met en relation l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales, par l'intermédiaire de plusieurs hormones telles la corticolibérine (CRH), l'hormone corticotrope (ACTH), le cortisol et les androgènes. Les glandes surrénales interagissent avec les reins, par la production de l'aldostérone. Une atteinte, congénitale ou acquise, structurale ou fonctionnelle d'une des composantes de l'axe corticotrope met en péril la production des hormones glucocorticoïdes, minéralo-corticoïdes ou androgènes, menant à une insuffisance surrénale. Cette situation rare et insidieuse peut se présenter à tout âge. Elle constitue une urgence médicale : si elle n'est pas reconnue et prise en charge adéquatement, elle peut mener au décès.

Les causes d'insuffisance surrénales sont multiples. On distingue les formes primaires qui concernent le développement ou le fonctionnement des glandes surrénales elles-mêmes, et les causes secondaires, qui proviennent des troubles hypophysaire ou hypothalamique.

Plusieurs de ces causes ont une étiologie génétique dont la plus connue est l'hyperplasie congénitale des surrénales dont la transmission est autosomique récessive, elle met en cause un déficit enzymatique (enzyme 21 hydroxylase dans 95 % des cas) sur la voie de synthèse du cortisol et parfois de l'aldostérone.

Le déficit en cortisol qui en résulte entraîne une hypersécrétion d'ACTH et une hyperplasie du cortex surrénale. Des métabolites androgéniques sont produits en amont du bloc. Le dépistage néonatal est possible la suppression de l'axe corticotrope peut survenir à la suite d'un traitement prolongé avec des corticostéroïdes systématique.

➤ Objectifs :

- décrire les bases physiopathologiques et étiopathogénique de l'hyperplasie congénitale de la surrénale.
- mettre le point sur les difficultés en matière de diagnostic et de prise en charge de cette pathologie.

– Faire le point sur les nouvelles recommandations en matière de conduite à tenir pratique et Insister sur la révolution en matière de diagnostic et de dépistage anténatal.

II. PATIENTS ET METHODES

➤ Etude

Type d'étude :

C'est une étude rétrospective portant sur des nourrissons atteints d'une l'hyperplasie congénitale de la surrénale

Diagnostiqué à la période néonatale et suivi en unité nourrissons service de pédiatrie EHS TLEMCEN sur une période allant d'un an, s'étalent du 1er Janvier au 31 décembre 2016.

Nombre de cas :

Nous avons colligé durant cette période 4 cas l'hyperplasie congénitale de la surrénale suivis en ambulatoire au service de pédiatrie EHS TLEMCEN Mère et enfant.

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les cas d'insuffisance surrénalienne ayant été hospitalisés au service de pédiatrie et aux urgences médico-pédiatrique pour syndrome de perte de sel, syndrome de virilisation, HTA et des signes d'hyperandrogénie, vomissement chronique et anomalie de différenciation sexuelles.

Critères d'exclusion :

nous avons exclu dans notre travail les autres causes d cas d'insuffisance surrénalienne à savoir un cas d'insuffisance surrénalienne cortico-induite et un cas d'un syndrome d'Allgrove.

Les paramètres étudiés :

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux retenus a été faite sur des fiches d'exploitation recueillant les différents paramètres anamnestiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

✓ Identité

- ✓ Motif d'hospitalisation
- ✓ Antécédents
- ✓ Histoire de la maladie
- ✓ Examen clinique
- ✓ Bilan para clinique
- Bilan biologique
- Bilan morphologique
- ✓ Traitement :
- Traitement de la phase aigue
- Traitement d'entretien
- ✓ Evolution et surveillance : Immédiate et au longs cours

Recueil des données et difficultés :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers des malades hospitalisés à notre service a noté les difficultés face auxquels nous étions confronté ; le contacte des parents, les dossiers inexploitable.

III. OBSERVATIONS

Observation N°1: déficit en 21 hydroxylase

1-1) identité

Il s'agit du nourrisson Chemlal de sexe non identifié, né d'un mariage non consanguin .originaire de Ghazouat.

1-2) Motif d'hospitalisation

Hospitalisé à l'âge de 35 jours pour :

- déshydratation à 10%
- vomissement chronique
- ambigüité sexuelle

1-3) Antécédents

Personnels :

- Grossesse suivie, menée à terme.
- L'accouchement s'est déroulé par voie basse à l'EHS mère enfant
- Poids à la naissance= 3,3 kg.
- Bonne adaptation à la vie extra utérine.
- Allaitement exclusif au lait maternel.
- Vaccination en cours.

Familiaux :

- Deux décès dans la fratrie
- un cas similaire dans la famille, il s'agit du 2eme frère décédé à l'âge de 3 mois par une hyperplasie congénitale des surrénales.
- le 1^{er}frère décédé à l'âge de 15 jours après un prélèvement aux urgences médico-pédiatrique.

1-4) Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à sa naissance, marqué par des vomissements chroniques. Vu les ATCD familiaux chargés, un syndrome de perte de sel a été suspecté puis confirmé par un ionogramme d'où son orientation à notre service.

1-5) Examen clinique à l'admission

Examen général :

Nourrisson conscient avec un bon état général, apyrétique, T° :37°.1C,
FC: 138b/min, FR: 70in.

Déshydratation estimé à 10 %, Poids : 2,8 kg, taille : 50 cm, PC : 33cm

Examen abdominale : sans anomalies

Examen cardiovasculaire : sans anomalies

Examen pleuro pulmonaire : sans anomalies

Examen neurologique : sans anomalies

Examen des organes génitaux externes : Ambigüité sexuelle classée stade 4 selon Prader

Examen cutané : plis cutané persistant, bombement de la fontanelle antérieure, yeux cernés

1-6) Les examens complémentaires

Ionogramme sanguin:

- Natrémie: 106 ,1 mmol/l. (NL : 135-145meq/l)
- Kaliémie : 7,41 meq/l. (NL : 3,30-4,50 meq/l)
- Urée : 0,35g/l
- Créatininémie : 7,2 mg/l.
- Glycémie : 0,89 g/l

Ionogramme urinaire :

- natriurèse à 70 meq/l

Bilan hormonal :

- 17-OHP plasmatique : 40ng/ml (VN: 1,5±0,6ng/ml)
- Testosterone: 4,2ng/ml (VN: 2, 4±0,48ng/ml)
- LH : 0,46mUI/ml (VN : <1 mUI/ml)
- FSH : 0,85mUI/ml (VN : <5mUI/ml)

Bilan infectieux :

✓ NFS :

Hb: 11g/dl, VGM: 79,1mm³, CCMH: 36,8 %.

Plq: 274000elts/mm³.

GB: 13720elts/mm³.

✓ PL: normale.

✓ ECBU: normal.

✓ CRP: 6 mg/l.

Caryotype: 46XY.

Le bilan radiologique :

L'échographie abdomino-pelvienne :

- des testicules présents en situation normale intra-scrotale
- corps caverneux présent accolé au scrotum.

1-7) Le diagnostic retenu

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de sexe féminin.

1-8) le traitement

But :

- correction des troubles hydro électrolytique et acido-basique
- obtenir un équilibre hormonal satisfaisant
- éviter les complications à cours et à moyen terme

Traitement :

Schéma Réhydratation 10% hyponatrémique

Traitement spécifique :

Substitution hormonale immédiate :

HHC : 50 mg/m²/j en 2 prises

Fludrocortisone : 90 à 100 mg/kg/j

Apport sodé 1 à 2 g /jour.

Surveillance :

Clinique :

- T°, TA, FC, FR, PC, Poids
- Diurèse
- Etat neurologique
- TRC
- Coloration cutanée

Paraclinique :

- cycle glycémique
- ionogramme sanguin et urinaire.

Evolution : bonne évolution sur le plan médical en attendant la réparation chirurgicale

Observation N°2: déficit en 21 hydroxylase

2-1) identité

Il s'agit du nourrisson Belarbi, né d'un mariage non consanguin originaire de Tlemcen

2-2) Motif d'hospitalisation

Hospitalisé à l'âge de 1 mois pour :

–vomissements chroniques avec perte pondérale.

2-3) Antécédents

Personnels :

- naissance à terme par voie haute par un défaut d'engagement
- Bonne adaptation à la vie extra utérine avec un score d'Apgar 10/10
- pas de notion de réanimation néonatale
- émission du méconium en moins de 24h

Familiaux :

- mère âgée de 22 ans sans ATCD
- père âge de 27 ans sans ATCD

2-4) Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à l'âge de 15 jours par l'apparition des vomissements post prandiaux précoce qui ne répondent pas sous lait AR. Les parents ont consulté à notre niveau d'où son hospitalisation.

2-5) Examen clinique à l'admission

Examen général :

Nourrisson conscient avec un état général moyen .TCNC, apyrétique, T° :37°.1C, FC : 100b/min, FR : 40c/min. appétit conservé.DSH estimée à 10%
Poids3 kg (perte de 1kg en 15 jours), taille : 52 cm, PC : 38cm

Examen cutané : plis cutané persistant, bombement de la fontanelle antérieure, yeux cernés

Examen abdominale : sans anomalie

Examen cardiovasculaire : sans anomalie

Examen pleuro pulmonaire : sans anomalie

Examen neurologique : sans anomalie

2-6) Les examens complémentaires

Ionogramme sanguin:

- Natrémie: 124 ,3 mmol/l. (NL : 135-145meq/l)
- Kaliémie : 6,41 meq/l. (NL : 3,30-4,50 meq/l)
- Urée : 0,33g/l
- Créatininémie : 7,2 mg/l.
- Glycémie : 0,75 g/l

Ionogramme urinaire :

- natriurèse à 70 meq/l

Bilan hormonal :

- cortisolémie 8h : 85,08nmol/l (normale 101,20/535,70)

Bilan infectieux :

✓ NFS :

Hb: 15g/dl, VGM: 87mm³, CCMH: 36, 8%.

Plq: 274000elts/mm³.

GB: 11300elts/mm³.

✓ PL: normale.

✓ ECBU: normal.

✓ CRP: normal

Caryotype: en cours.

Le bilan radiologique :

L'échographie abdomino-pelvienne :

- absence de tout signe en faveur d'une hypertrophie du pylore à compléter par un TOGD.
- œsophage de calibre normal
- pas de hernie hiatale
- estomac de morphologie normal
- bon passage gastro-duodéno-jéjunal
- pas de reflux gastro-œsophagien en position de Trendelenburg

2-7) Le diagnostic retenu

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

2-8) le traitemen

But :

- correction des troubles hydro électrolytique et acido-basique
- obtenir un équilibre hormonal satisfaisant
- éviter les complications à cours et à moyen terme

Traitement :

Schéma Réhydratation à 10% hyponatrémique

Traitement spécifique :

Substitution hormonale immédiate :

HHC : 50 mg/m²/j en 2 prises

Fludrocortisone : 90 à 100 mg/kg/j

Apport sodé 1 à 2 g /jour.

Surveillance :

Clinique :

- T°, TA, FC, FR, PC, Poids
- Diurèse
- Etat neurologique
- TRC
- Coloration cutanée

Paraclinique :

- cycle glycémique
- ionogramme sanguin et urinaire.

Evolution : bonne évolution sur le plan médical en attendant la réparation chirurgicale

Observation N°3: déficit en 21 hydroxylase

3-1) identité

Il s'agit du nourrisson behlil de sexe non identifié, né d'un mariage non consanguin originaire de Bab Elassa

3-2) Motif d'hospitalisation

Hospitalisé à l'âge de 1 mois pour :

– une ambiguïté sexuelle stade 4 selon la classification de Prader et une déshydratation estimée à 10%.

3-3) Antécédents

Personnels :

- naissance par voie haute pour une macrosomie
- prématurité de 20SA
- Bonne adaptation à la vie extra utérine avec un score d'Apgar 10/10
- pas de notion de réanimation néonatale
- émission du méconium en moins de 24h

Familiaux :

- mère âgée de 25 ans avec ATCD de diabète gestationnel
- père âgé de 30 ans sans ATCD
- notion de mort dans la fratrie à l'âge de 2ans (un tableau de déshydratation)

3-4) Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à l'âge de 18 jours par l'apparition des vomissements et de la diarrhée motivant les parents à consulter à notre niveau.

Un bilan rénal, ionogramme et un caryotype ont été demandés puis son admission.

3-5) Examen clinique à l'admission

Examen général :

Nourrisson conscient avec un état général moyen .pâleur cutanéomuqueuse, apyrétique, T° :37,2°C, FC : 110b/min, FR : 46c/min. appétit conservé.dsh estimé à 10%

Poids 3,3 kg (perte de 1kg en 15 jours) , taille : 52 cm, PC : 38cm

Examen cutané : plis cutané persistant, bombement de la fontanelle antérieure, yeux cernés

Examen abdominale : sans anomalie

Examen cardiovasculaire : sans anomalie

Examen pleuro pulmonaire : sans anomalie

Examen neurologique : sans anomalie

3-6) Les examens complémentaires

Ionogramme sanguin:

- Natrémie: 120 mmol/l. (NL : 135-145meq/l)
- Kaliémie : 7,7 meq/l. (NL : 3,30-4,50 meq/l)
- Urée : 0,33g/l
- Créatininémie : 7,2 mg/l.
- Glycémie : 0,75 g/l

Ionogramme urinaire :

- natriurese à 70 meq/l

Bilan hormonal :

- Testosterone: 1,47ng/ml (VN: 0,07±0,03ng/ml)
- Cortisol : 11,85µg/dl (VN: 14,2±5,5µg/dl)
- Δ 4 androstenédione: 2,77ng/dl (VN: 0,16±0,09ng/ml)
- S-DHEA: 55,9Ug/dl (VN: 0,12±0,05µg/ml)
- ACTH: 82,3pg/ml (VN: 29±9pg/ml)

Bilan infectieux:

✓ NFS :

Hb: 15g/dl, VGM: 87mm³, CCMH: 36, 8%.

Plq: 285000elts/mm³.

GB: 10600elts/mm³.

✓ PL: normale.

✓ ECBU: normal.

✓ CRP: normal

Caryotype: 46XX.

Le bilan radiologique :

L'échographie abdomino-pelvienne :

-reliquat utérin

-absence de testicule

- présence de corps caverneux
- ovaire non visualisé

3-7) Le diagnostic retenu

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de sexe féminin.

3-8) le traitement

But :

- correction des troubles hydro électrolytique et acido-basique
- obtenir un équilibre hormonal satisfaisant
- éviter les complications à cours et à moyen terme

Traitement :

Schéma Réhydratation à 10% hyponatrémique

Traitement spécifique :

Substitution hormonale immédiate :

HHC : 50 mg/m²/j en 2 prises

Fludrocortisone : 90 à 100 mg/kg/j

Apport sodé 1 à 2 g /jour.

Surveillance :

Clinique :

- T°, TA, FC, FR, PC, Poids
- Diurèse
- Etat neurologique
- TRC
- Coloration cutanée

Paraclinique :

- cycle glycémique
- ionogramme sanguin et urinaire.

3-9) évolutions

- l'évolution est bonne en attendant la réparation chirurgicale
- le traitement chirurgical sera envisagé à l'âge de 1 an

Observation N°4: déficit en 21 hydroxylase

4-1) identité

Il s'agit du nourrisson Fadia, née d'un mariage consanguin originaire de Benimestar

4-2) Motif d'hospitalisation

Hospitalisé à l'âge de 1 mois pour :

- vomissement chronique
- signes de déshydratation avec une perte pondérale

4-3) Antécédents

Personnels :

- naissance à terme par voie basse
- Bonne adaptation à la vie extra utérine avec un score d'Apgar 10/10
- notion d'hospitalisation en néonatalogie pour une infection urinaire

Familiaux :

- mère âgée de 18 ans sans ATCD, groupage O+
- père âge de 24 ans sans ATCD, groupage O+
- pas de fratrie
- consanguinité de 2eme degré

4-4) Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à l'âge de 21 jours par l'apparition des vomissements post prandiaux précoces.

La persistance des vomissements et la perte du poids de 1kg ont poussé les parents à consulter à notre niveau un bilan rénal, ionogramme et un caryotype a été demandé puis son admission.

4-5) Examen clinique à l'admission

Examen général :

Nourrisson avec conscience altérée et cyanose péri-buccale avec un état général moyen .apyrétique, T° :37°.1C, FC : 128b/min, FR : 58c/min. appétit conservé.dsh estimée à 10%, BTC : 25mg/dl

Poids'4 kg (perte de 1 kg en 14 jours) , taille : 50 cm, PC : 36cm

Examen cutané : plis cutané persistant, bombement de la fontanelle antérieure, yeux cernés

Examen abdominale : ballonnement abdominal

Examen cardiovasculaire : sans anomalie

Examen pleuro pulmonaire : sans anomalie

Examen neurologique : tonus présent, reflexe conservé

4-6) Les examens complémentaires

Ionogramme sanguin:

- Natrémie: 120 ,3 mmol/l. (NL : 135-145meq/l)
- Kaliémie : 6,2meq/l. (NL : 3,30-4,50 meq/l)
- Urée : 0,74g/l
- Créatininémie : 13.3 mg/l.
- Glycémie : 0,70 g/l

Ionogramme urinaire :

- natriurese à 82meq/l
- kalieurese 100,8 meq/l
- calciurese : 8, 63 mg/24H
- CU :densité 1010

Bilan hormonal :

- cortisolémie 8h : 153,13nmol/l (nle 101,20/535,70)

Bilan infectieux :

✓ NFS :

Hb: 12,3g/dl, VGM: 85mm³, CCMH: 38% .

Plq: 290000elts/mm³.

GB: 12400elts/mm³.

✓ CRP: normal

Caryotype: 46XX.

Le bilan radiologique :

L'échographie abdomino-pelvienne : sans anomalie

4-7) Le diagnostic retenu

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de sexe féminin.

4-8) le traitement

But :

- correction des troubles hydro électrolytique et acido-basique
- obtenir un équilibre hormonal satisfaisant
- éviter les complications à cours et à moyen terme

Traitement :

Schéma Réhydratation à 10% hyponatrémique

Traitement spécifique :

Substitution hormonale immédiate :

HHC : 50 mg/m²/j en 2 prises

Fludrocortisone : 90 à 100 mg/kg/j

Apport sodé 1 à 2 g /jour.

Surveillance :

Clinique:

- T°, TA, FC, FR, PC, Poids
- Diurèse
- Etat neurologique
- TRC
- Coloration cutanée

Paraclinique :

- cycle glycémique
- ionogramme sanguin et urinaire.

4-9) évolutions

-l'évolution est bonne en attendant la réparation chirurgicale

IV. RESULTATS

1) selon le sexe

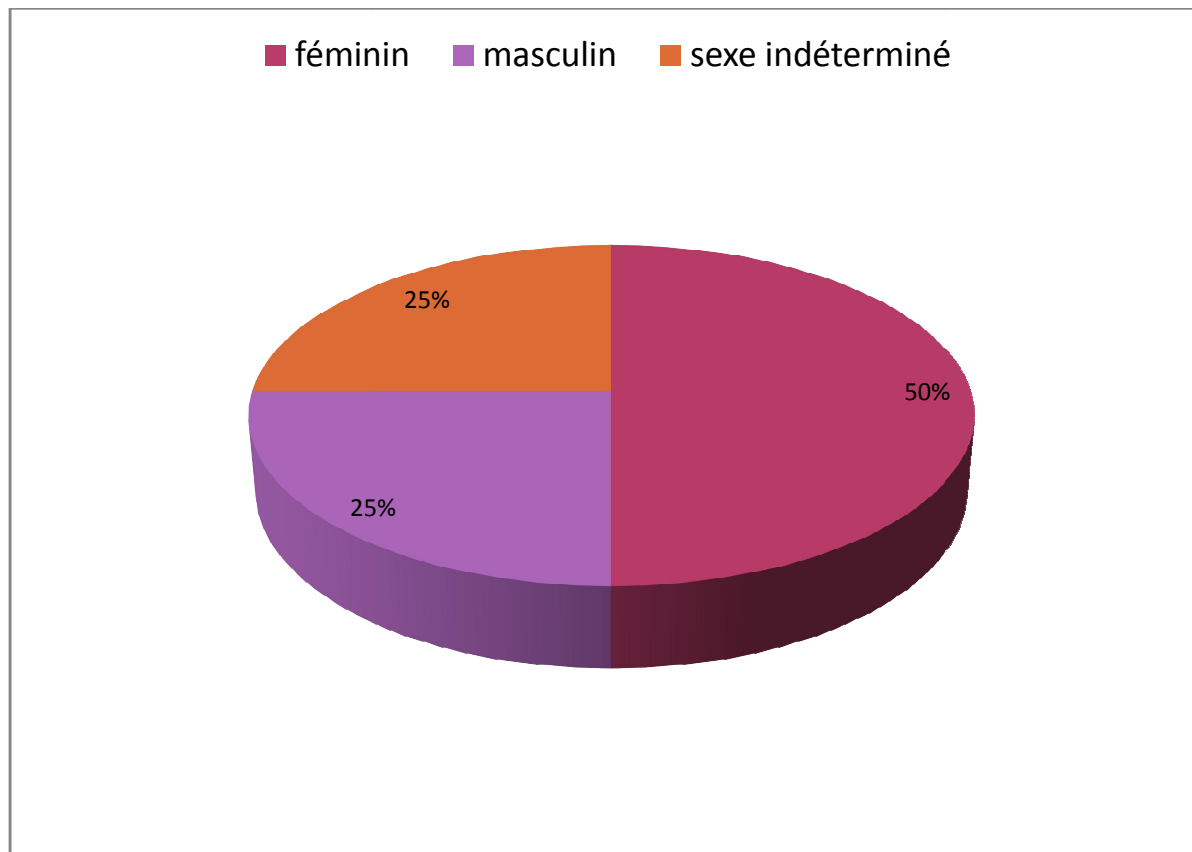


Figure 01 : Répartition des patients selon le sexe

Nos patients se répartissent en 2 filles avec un caryotype identifié 46xx et 1 garçon avec un caryotype identifié 46 xy avec un sexe ratio de 0,50 et un patient de sexe indéterminé.

2) Age au moment du diagnostic

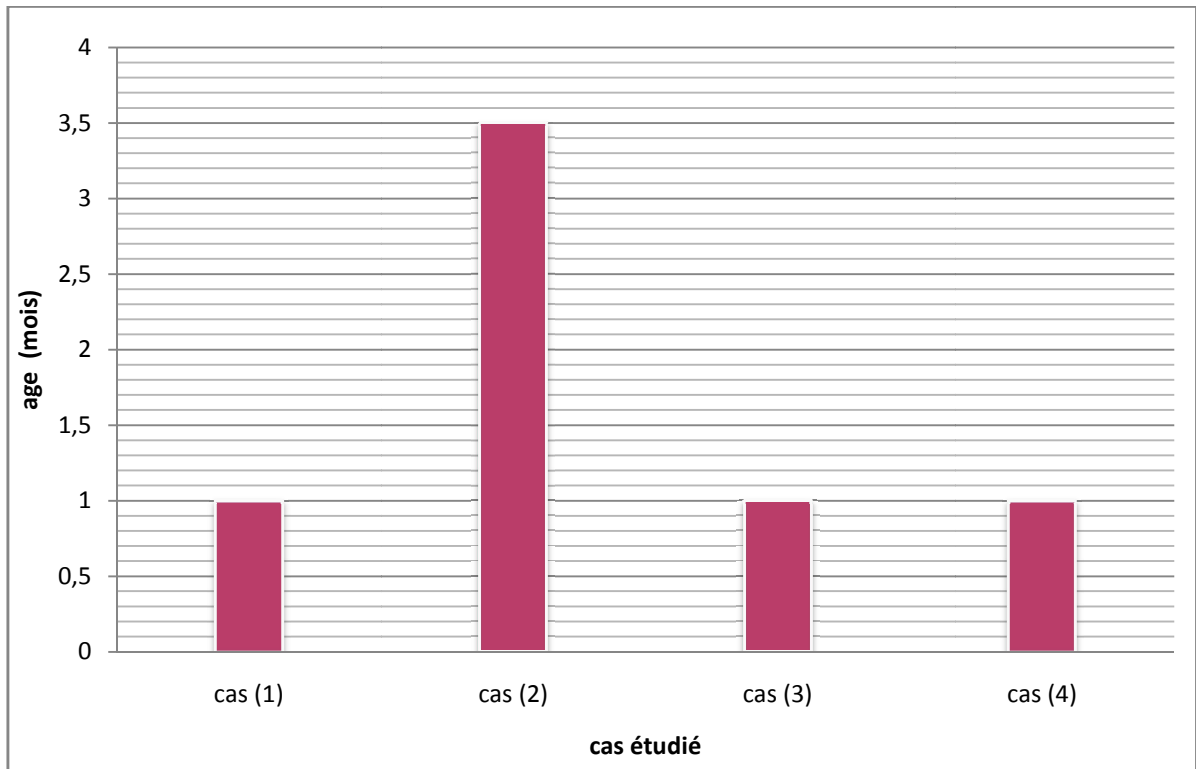


Figure 02 : Age des patients au moment du diagnostic

Le premiers cas diagnostiqué a notre niveau a l'âge de 01 mois, et le deuxième cas a l'âge de 03 mois et demi alors que pour les deux autres cas a l'âge de 01 mois.

2) Répartition géographique

Tous nos patients (4cas) viennent des régions rurales et aucun n'est de région urbaine.

4) Motif d'hospitalisation

Tableau1 : Répartition des cas selon le motif de consultation

motif d'hospitalisation	nombre de cas
VMT chronique	2
ambigüité sexuelle	2

5) selon l'étiologie

La démarche diagnostic des 4 patients hospitalisés a nôtres niveau a objectivé la présence d'une hyperplasie congénitale de la glande surrénale.

6) Biologie

Tableau 02 : Répartition des patients selon les anomalies biologiques

anomalies biologiques	nombres des cas
Hyponatrémie	4
Hyperkaliémie	4

7) Traitement

Tous nos patients ont reçu une hormonothérapie substitutive à vie faite d'hydrocortisone à la dose 50 à 100 microgramme /j et fludrocortisone (non disponible)

8) Evolution :

Nous avons une bonne évolution clinique et biologique pour tous nos patients sous traitement médical, le traitement chirurgical sera discuté après 2 ans d'évolution au prés du service de chirurgie infantile EHS Tlemcen

V. LES DIFFICULTÉS DE L'ÉTUDE

- les dossiers sont inexploitable non informatisée.
- Les études génétiques ne sont pas établis, ce qui nous a pas permis d'avoir les caryotypes pour tous les malades ainsi la confirmation des études génétique
- la rareté de la maladie limite les données de l'étude ainsi l'échantillon étudié ne peut pas être généralisé à toute la population.

VI. DISCUSSION

A-ÉPIDÉMIOLOGIE

L'insuffisance surrénale est une pathologie classiquement rare (1/10 000 habitants), mais potentiellement grave en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui peut survenir à tout moment. Cette complication est létale en l'absence d'un traitement rapide et adapté. L'insuffisance surrénale lente est une pathologie chronique, probablement sous diagnostiquée, en particulier pour les formes secondaires à une corticothérapie prolongée. Sa prise en charge permet d'assurer au patient une qualité de vie satisfaisante et de le mettre à l'abri d'une décompensation aiguë

❖ **Dans notre série, sur une durée de 1 an on a pu collecter 4 cas. Le sexe féminin prédomine avec un sexe ratio de 0.5.**

B-Rappel anatomo-physiologique

1) La glande surrénale :

Les glandes surrénales sont des organes endocriniens importants impliqués dans le contrôle du développement embryonnaire, de la réponse au stress ainsi que de la pression artérielle. Sous un contrôle important et complexe, la production des hormones surrénales est essentielle à l'homéostasie de l'ensemble de l'organisme, Chaque surrénale est située en position antéro-supérieure par rapport au rein homolatéral et elle est irriguée par les artères surrénales. De forme pyramidale, la glande surrénale pèse entre 4 et 6 grammes chez un adulte normal.

Entourée d'une capsule de fibroblastes et collagène Elle est divisée en deux Structures : la médullosurrénale, d'origine ectoblastique et la corticosurrénale, d'origine mésoblastique.

La corticosurrénale produit un groupe d'hormones appelé corticostéroïdes Dont il existe trois variétés.

2) Histologie :

À maturité, le cortex est formé de trois types cellulaires distincts arrangés en Couches superposées. En périphérie, on retrouve la zone glomérule, composée de petites cellules faiblement démarquées en arrangements sphériques. Cette zone constitue environ 15 % de la masse surrénalienne et est le site de production des minéralo-corticoïdes, dont le principal est l'aldostérone. En dessous de cette zone se trouve la zone fasciculée composée de cellules en faisceaux parallèles. C'est le site de production des glucocorticoïdes, en majorité le cortisol chez l'humain.

Représentant plus de 75 % du cortex, les cellules de cette zone possèdent un plus grand ratio cytoplasme/noyau, avec de nombreuses inclusions lipidiques. Ces cellules sont arrangées en cordons serrés et bien organisés. La démarcation entre cette zone et la zone glomérulée peut être floue, avec des cellules de la fasciculée pouvant envahir la zone glomérulée jusqu'à la capsule. La dernière zone bordant la médulla est la zone réticulée, site de production des androgènes surrénaliens dont les plus importants sont la Déhydroépiandrostérone (DHEA). Bien que ce stéroïde soit également produit dans la zone fasciculée, seules les cellules de la zone réticulée peuvent produire la forme sulfatée active du DHEA. La démarcation entre la zone réticulée et ses zones voisines est plus franche. Ces cellules sont organisées en cordons irréguliers en anastomose. La démarcation des différentes zones de la glande surrénale est facilement observable avec les techniques d'histologie classiques.

3) La stéroïdogénèse des hormones surrénaliennes :

3-1) Synthèse des minéralocorticoïdes

Les minéralo-corticoïdes sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17α -hydroxylase (CYP17),

Ce qui pousse la Prénénolone à être transformée en corticostérone par la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3β -HSD), la 21 hydroxylase (CYP21) et la 11β -hydroxylase (CYP11B1). La conversion de corticostérone en aldostérone, principal minéralo-corticoïde, est effectuée par l'aldostérone synthétase (CYP11B2) qui n'est exprimée que dans les cellules de la zone glomérulée.

3-2) Synthèse des glucocorticoïdes

La production de glucocorticoïdes est assurée par la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la prénénolone en 17 hydroxy-prénénolone. Ce précurseur peut alors emprunter la voie de synthèse du cortisol, glucocorticoïde majeur chez l'humain. Les cellules fasciculées n'expriment pas l'enzyme CYP11B2, ce qui empêche leur production d'aldostérone.

3-3) Synthèse des stéroïdes sexuels surrénaliens

Les stéroïdes sexuels sont produits en majorité par les gonades. La glande surrénale produit toutefois des androgènes : la DHEA et sa forme sulfatée DHEA-S ainsi que de l'androstenedione, un précurseur de la testostérone. La production d'œstrogènes par le surrénal est trop faible pour avoir un impact physiologique. Les cellules de la zone réticulée ont leur spécificité fonctionnelle assurée par la perte d'expression de la 3β -HSD, ce qui empêche la production des autres stéroïdes surrénaliens. La DHEA

Est produite par les zones réticulée et fasciculée mais seules les cellules de la Réticulée expriment la sulfatase SULT2A1 nécessaire à la production de DHEA-S.

4) Rôles des stéroïdes surrénaliens :

4-1) Rôle des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes tiennent leur nom de l'effet qu'ils ont sur le métabolisme des glucides. Ils exercent toutefois un effet sur presque tous les processus d'homéostasie et il est difficile de définir en un seul thème quel est le rôle physiologique des glucocorticoïdes.

Ces hormones sont largement utilisées en clinique, en particulier pour leurs effets anti inflammatoires et sur le système immunitaire.

• Effets immunologiques

Utilisés pour traiter un large éventail de maladies liées à des problèmes d'auto-immunité, les glucocorticoïdes ont globalement un effet immunosuppresseur.

Ils agissent par différents moyens sur le système immunitaire et il est difficile de déterminer lequel est le plus important à la modulation immunitaire. Un effet primordial de cette action est de diminuer le nombre de cellules immunitaires actives (monocytes, macrophages, lymphocyte T, granulocytes et fibroblastes). Les glucocorticoïdes peuvent en effet redistribuer ces cellules dans le corps, en dirigeant par exemple les lymphocytes T des compartiments intra-vasculaires vers les nodules lymphatiques, la rate et la moelle osseuse.

Ils redistribuent également les cellules polynucléaires neutrophiles en diminuant leur nombre au niveau des sites d'inflammation. Les glucocorticoïdes peuvent de plus activer les programmes de mort cellulaire dans les lymphocytes et diminuent la prolifération cellulaire des fibroblastes. Les autres effets des glucocorticoïdes consistent surtout à diminuer la production et l'activité de nombreuses cytokines et autres messagers pro-

inflammatoires tels que les interleukines 1, 2 et 6, les prostaglandines et la fibronectine.

• Effets métaboliques

En plus de leurs effets sur le système immunitaire, les glucocorticoïdes agissent sur les processus métaboliques à presque tous les niveaux : métabolisme du glycogène, gluconéogenèse, métabolisme des lipides ainsi qu'au niveau de l'utilisation périphérique du glucose. Les rôles des stéroïdes au niveau métabolique ont été mis en évidence par l'incapacité de surrénalectomisé à maintenir des taux de glycogène hépatique normaux. Les glucocorticoïdes activent le glycogène synthétase en stimulant sa déphosphorylation et inactivent l'enzyme de dégradation du glycogène : le glycogène phosphorylase. Au niveau de la gluconéogenèse, les glucocorticoïdes activent directement la production de glucose hépatique en stimulant les niveaux d'expression des enzymes clés de cette voie métabolique : la glucose-6-phosphatase (G6P) et la phosphoénol pyruvate carboxykinase (PEPCK). Ils stimulent également la gluconéogenèse indirectement en augmentant la disponibilité des substrats, activant la relâche d'acides aminés gluconogéniques par les organes périphériques. Dans ces organes périphériques (en particulier les muscles squelettiques), les glucocorticoïdes diminuent également la quantité de glucose internalisé en diminuant l'efficacité du transport actif de glucose via la répression de l'expression des transporteurs de glucose. Les glucocorticoïdes sont en plus de puissants activateurs de la lipolyse dans le tissu adipeux. Ils agissent sur ce tissu en augmentant la sensibilité des adipocytes à d'autres agents lipolytiques tels que les catécholamines et l'hormone de croissance. Un autre effet de ces stéroïdes sur le tissu adipeux est au niveau de la répartition des dépôts lipidiques dans le corps, particulièrement observable dans les cas de stimulation chronique par les glucocorticoïdes (syndrome de Cushing), bien que le mécanisme exact de cet effet ne soit pas encore connu. Les glucocorticoïdes peuvent également mobiliser des acides aminés extra hépatiques pour stimuler la gluconéogenèse. En diminuant la synthèse de

protéine, ces stéroïdes peuvent avoir un effet néfaste sur les muscles squelettiques et cardiaque s'ils se trouvent en excès.

- **Autres effets**

Les glucocorticoïdes agissent également sur plusieurs autres tissus tels que le tissu conjonctif, diminuant entre autres la production de composantes de la matrice extracellulaire et la capacité de réparation des plaies. Ils ont également un effet marqué au niveau du système nerveux central. Ces effets ont été découverts majoritairement à la suite d'observations cliniques chez des patients présentant des excès de glucocorticoïdes et développant dépressions, psychoses et autres syndromes psychologiques. Les effecteurs des glucocorticoïdes sur la cognition et l'humeur sont encore inconnus. On retrouve toute fois des récepteurs aux glucocorticoïdes dans plusieurs parties du système nerveux central. Notons finalement que les glucocorticoïdes sont un potentiel hypertensif, pouvant lier les récepteurs aux minéralocorticoïdes

4-2) Rôle des minéralocorticoïdes

Les minéralo-corticoïdes sont les stéroïdes contrôlant le transport d'électrolytes à travers les membranes épithéliales. Le principal minéralo-corticoïde est l'aldostérone, qui agit en modulant l'expression de différents gènes cibles au niveau génomique et en altérant la signalisation intracellulaire par des mécanismes non génomiques. L'organe cible majeur de ces hormones est le rein, bien que de nombreuses études démontrent que l'aldostérone possède un rôle important dans plusieurs autres tissus comme le cœur, les poumons et le système nerveux central.

- **Fonction rénale**

Les cellules cibles classiques de l'aldostérone sont une fine couche unicellulaire de l'épithélium du tubule collecteur rénal. Ces cellules sont la barrière entre l'environnement interne et externe au niveau du rein. Elles contrôlent les concentrations d'électrolytes de part et d'autre de leurs

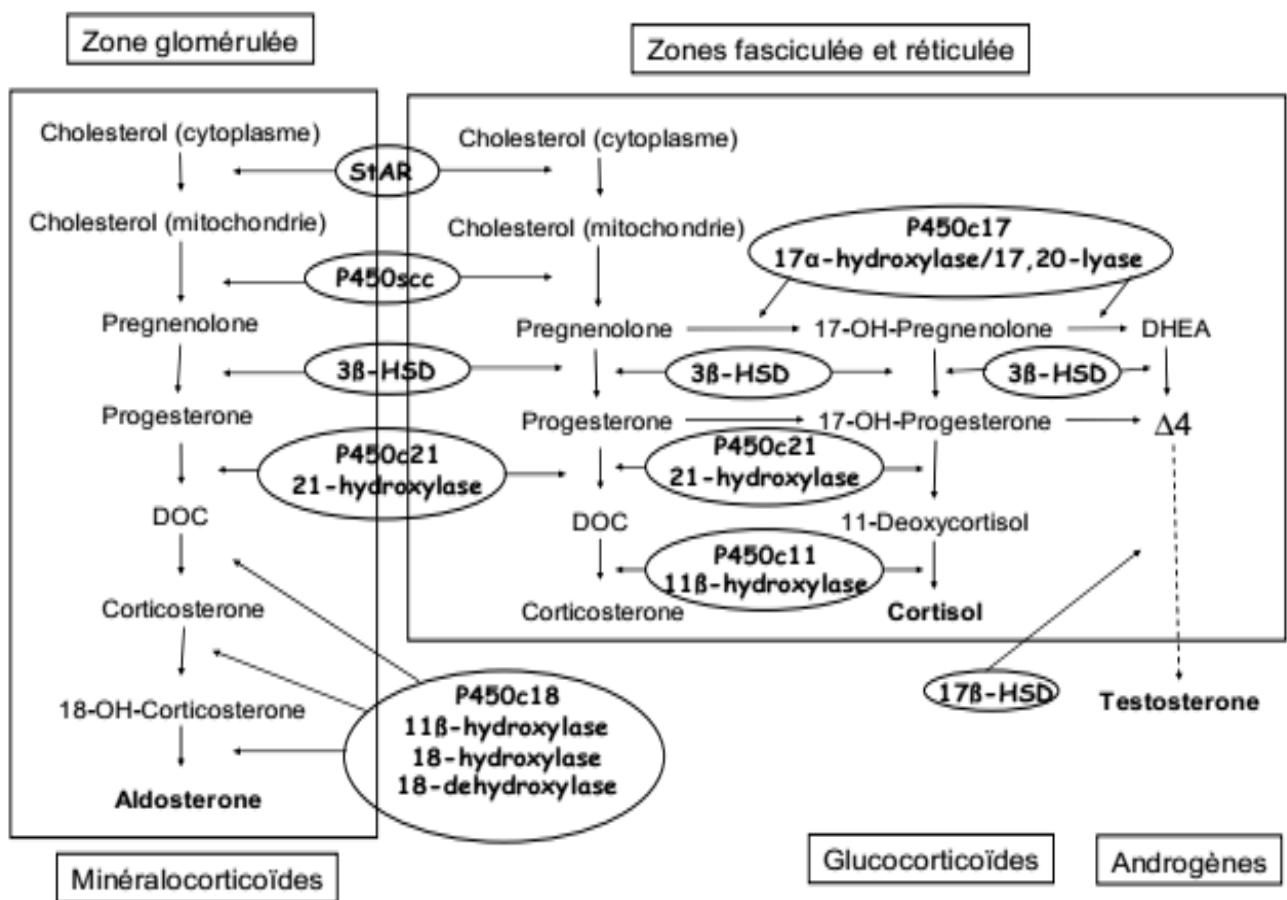
membranes. La réabsorption du sodium et de l'eau de l'urine vers la cellule se fait de façon passive via un canal sodique épithélial (ENaC) situé à la membrane apicale. De la cellule à l'espace interstitiel, les électrolytes sont transportés de façon active par des transporteurs Na^+/K^+ ATPase qui excluent le sodium et font entrer du potassium. L'eau suit les mouvements du sodium à travers la cellule. L'aldostérone agit directement sur ces deux transporteurs au niveau génomique, activant l'expression de différents gènes impliqués dans l'activation de ce processus de réabsorption rénal. Les principales cibles sont la sérine de type 1 activée par les glucocorticoïdes (SGK1) et l'ubiquitine ligase NEDD4-2. Cette dernière est une protéine activant la destruction des canaux ENaC par le processus d'ubiquitination. SGK1 est une protéine inactivant NEDD4-2 par phosphorylation. L'expression de plusieurs autres gènes, tels que 14-3-3 et Usp2-45 sont également induits par l'aldostérone et agissent de la même sorte, inactivant NEDD4-2.

4-3) Rôles des androgènes surrénaliens

Les androgènes surrénaliens (DHEA, DHEA-S et androstènedione) ne sont pas des androgènes biologiquement actifs en soi et n'ont qu'une fonction de Précurseurs chez l'humain. Ils sont convertis par des tissus périphériques tels que les tissus adipeux et osseux en des androgènes puissants : la testostérone et la 5α - déhydrotestostérone. Les androgènes surrénaliens sont en fait la source principale de testostérone chez les femmes et marginale chez les hommes : les testicules produisant la grande majorité de la testostérone. La principale fonction des androgènes surrénaliens est observée au cours de l'embryogenèse et de la vie fœtale. Les surrénales fœtales produisent exclusivement du DHEA qui est converti dans le placenta en œstrogène par aromatisation. Chez l'humain, le DHEA est la principale source d'œstrogène dans la vie placentaire. Les insuffisances surrénaliennes diminuant la production de ce stéroïde dans la surrénale fœtale, elles empêchent la complétion du développement du fœtus, les

glandes surrénales connaissent un réarrangement profond lors de la première année de vie au cours de laquelle la zone fœtale régresse fortement pour mener à la zonation normale qui persiste au cours de la vie. Il s'ensuit un déclin de la production de DHEA qui remontera au cours de la puberté et diminuera ensuite après 40 ans de vie. Bien que les fonctions du DHEA chez l'humain adulte ne soient pas encore claires, le profil de sécrétion des androgènes surrénaux suggère un rôle pour ces hormones dans les processus de vieillissement.

4-4) Biosynthèse des stéroïdes surrénaux



C-Étiologies

C-1) Nouveau-né : formes génétiques

C-1-1) Hyperplasie congénitale des surrénales :

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, qu'elle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol, La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficiente, alors que celle des androgènes est déficitaire si le bloc enzymatique est situé en amont de leur voie de synthèse. De ce point, on distingue plusieurs déficits enzymatiques responsables de l'hyperplasie congénitale des surrénales :

- Le déficit en 21-hydroxylase (95%)
- Le déficit en 11 β -hydroxylase (5à 8%)
- Le bloc en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (1à 10%)
- Le bloc en 17 α -hydroxylase (1%)
- Le bloc en StAR (rare)
- Le bloc en P450 oxydoréductase : nouvelle cause d'hyperplasie congénitale des surrénales décrite en 2004 chez une fille ayant une anomalie de 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'aromatisation 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 foetale, ce qui explique la combinaison d'excès d'androgènes prénatals et le déficit androgénique postnatal.

➤ 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 ambiguïté sexuelle à la naissance. Il existe un risque vital dans les formes avec perte de sel en cas de crise surrénalienne. Le diagnostic anténatal est facilité par le dosage de 17- hydroxyprogesterone dans le liquide amniotique ou après la naissance dans le sang périphérique, la confirmation par analyse génétique est conseillée.

➤ La forme non classique

Moins sévère, le début des symptômes non spécifiques d'hyper androgénie 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.

❖ Dans notre série le pourcentage des malades présentant le syndrome de perte de sel avec vomissement et déshydratation est 50% alors ceux qui sont hospitalisé pour l'ambigüité sexuelle eux aussi 50 %.

❖ Physiopathologie

Les déficits enzymatiques rencontrés dans l'hyperplasie congénitale des surrénale ont comme conséquence

- Un déficit en cortisol

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, qu'elle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol. Le cortisol est une hormone de stress nécessaire dans la régulation du métabolisme

glucidique et le maintien d'une glycémie normale, en augmentant la production de glucose et de glycogène dans le foie et les muscles et en diminuant le métabolisme du glucose dans les tissus périphériques et la dégradation du glycogène. Son défaut de synthèse peut entraîner des hypoglycémies parfois sévères surtout chez le nouveau né avec des risques de complications neurologiques (convulsions et séquelles). La synthèse de cortisol se fait sous l'action de la corticotropin releasing hormone (CRH) et de l'adrénocorticotrophie hormone (ACTH) (hormones hypothalamo-hypophysaires). La carence en cortisol est à l'origine de la levée du rétrocontrôle négatif hypothalamo-hypophysaire, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol en amont du bloc enzymatique.

- Déficit en aldostérone

La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire. L'aldostérone régule l'équilibre hydroélectrolytique en agissant sur la rétention hydrosodée et l'élimination du potassium par le rein. Un déficit en aldostérone est donc responsable d'une perte d'eau et de sel dans les urines et donc d'une déshydratation avec une hyponatrémie et une hyperkaliémie et un risque de choc hypovolémique. La synthèse d'aldostérone est régulée principalement par le système rénine-angiotensine. L'angiotensine II dont la synthèse dépend de la rénine, stimule la conversion du cholestérol en prégnénolone et de la corticostérone en aldostérone. Cette dernière effectue un rétrocontrôle négatif sur ce système enzymatique.

Le déficit sodé est aggravé secondairement par l'effet anti aldostérone de la progestérone et de la 17 hydroxyprogesterone par inhibition compétitive au niveau du tubule rénal distal.

- Déficit des androgènes

La synthèse d'androgènes est déficitaire si le bloc enzymatique est situé en amont de leur voie de synthèse. Ce déficit entraîne une virilisation insuffisante avec des anomalies des organes génitaux chez le fœtus de sexe masculin (46XY) ;

Les fœtus de sexe féminin (46XX) sont de phénotype féminin normal. En revanche, certains blocs enzymatiques entraînent un excès de sécrétion d'androgènes par une déviation du métabolisme des substrats d'amont. Cet excès est responsable d'une virilisation des fœtus de sexe féminin (46XX) alors que les fœtus de sexe masculin naissent sans anomalie des organes génitaux externes (OGE).

- Le déficit en 21 hydroxylase

a_ 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 de 2 %) permet le maintien d'une synthèse d'aldostérone suffisante pour éviter le syndrome de perte de sel. 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 $\Delta 4$ - androstènedione, leur synthèse ne nécessitant pas de 21-

hydroxylation. 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.

❖ **Dans notre étude le taux d'ACTH a été fait seulement pour un malade et qui est revenu élevé alors que pour le cortisol il a été dosé chez 3 malades, 2 entre eux ont un dosage effondrés. L'Hyponatrémie avec l'hyperkaliémie sont retrouvée chez tous les malades.**

b- Caryotype

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

Dans notre série un malade avait un carytype identifié

c_ Explorations morphologiques

c-1) l'échographie :

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.

Les surrénales normales ont un aspect en Y ou en V à l'échographie, leurs surfaces sont régulière ou discrètement lobulée avec un centre hyperéchogène et une périphérie hypoéchogène.

Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, la tailles 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 intéressantes 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.

Chez les 6 patients qui présentent un déficit en 21-OH l'échographie a montré la présence des organes génitaux internes chez 4 patients (observation : 2,3, 4, 6) et l'augmentation du volume des deux surrénales a été objectivée dans deux cas (observation : 2, 6)

c-2) Les opacifications génitales :

Systématiquement 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 pré opératoire et permettent de guider l'acte chirurgical.

d) Traitement

d-1) Traitement d'une crise aiguë avec perte de sel :

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

d-2) Traitement de fond :

C'est un traitement substitutif qui doit être maintenu à vie, il a pour but de :

Corriger le déficit en minéralocorticoïde afin d'éviter une déplétion sodée. [63]
Assurer une croissance, une puberté, un développement des fonctions gonadiques et une reproduction normale par freinage de l'hyper androgénie.

d-2-1) Glucocorticoïde :

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 20mg/m²/j répartie en 3 prises. L'idéal est d'utiliser une dose minimale efficace, qui permettra à la fois de minimiser l'effet des androgènes surrénaliens et le maintien d'une croissance normale ou d'utiliser la présdnisone (5 à 7,5 mg/j en 2 prise) ou la dexaméthasone (0,25 à 0.5mg/j en 1 ou 2 prises).

Parfois l'utilisation d'un anti androgène semble nécessaire dans certain cas difficile à équilibrer (acétate de cyprotérone 'androcure').

Le protocole de traitement de l'insuffisance surrénale aigue comprend :

• glucocorticoïde : hémisuccinate d'hydrocortisone injectable : 50 à 60 mg/m²/jen 3 injections intramusculaire (i.m.) toutes les 8 heures ou 2 à 4 mg/kg/6 h en intraveineux direct (i.v.d.) ;

• minéralocorticoïde : DOC = Syncortil® : 1 injection i.m /24 h :

○ nouveau-né: 2 mg

○ enfant: 3-5 mg

○ adulte: 10 mg

• réhydratation parentérale : glucosé (G) 5 % ou G 10 % en cas d'hypoglycémies persistantes :

○ nouveau-né: 150 à 180 ml/kg/j

○ enfant: 2,5 à 3 l/m²

+NaCl 10-15 meq/kg/j (maximum 408 meq/j =24g)

Pas de Kcl

En cas d'hyperkaliémie >7mmol/l et anomalies électrocardiographiques (ECG)

• Kayexalate® 1 g/kg per os

. salbutamol dose de charge de 5 μ g/kg sur 20 minutes

(1 ampoule = 5 ml = 500 μ g)

. bicarbonates de sodium isotonique 1 % : 1 à 3 mEq/kg en cas de pH acide.

Remplissage au Plasmion® ou au sérum physiologique en cas de collapsus (10 à 20 ml/kg)

d-2-2) Minéralo-corticoïdes :

Les patients qui se présentent avec un syndrome de perte de sel sont traités par la fludrocortisone (9 α fluorohydrocortisone) à la dose de 0,1 à 0,2 mg/j. La dose du nourrisson est élevée 25 à 50 μ g/m²/j, elle diminue progressivement avec l'âge en rapport avec la diminution des besoins en minéralo-corticoïde (apport sodé augmente, mécanismes de compensation rénale adaptés).

d-2-3) La supplémentation en chlorure de sodium

1 à 2g/j est nécessaire pour le nourrisson, en raison du contenu du lait maternel insuffisant en sodium,

d-3) Le traitement en cas de stress

Pour le déficit en 21-hydroxylase et celui du déficit en 11 β hydroxylase, Les doses d'hydrocortisone en cas de stress (fièvre $\geq 38,5$ °C, vomissements, diarrhée, accidents) sont de deux à trois fois la dose habituelle, à donner au mieux en trois prises, pendant toute la durée du stress. Il ne semble pas nécessaire de doubler les doses d'HC en cas d'effort intellectuel ni lors de la pratique sportive.

Dans notre série tous les malades ont reçus un schéma de correction de l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie .

Tous nos patients sont mis sous fludrocortisone avec augmentation des doses dans les états de stress et infectieux.

d-4) Traitement en cas de décompensation

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

d-5) Le traitement chirurgical :

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

La correction chirurgicale comporte une clitoridoplastie avec reconstruction vaginale, d'autres interventions sont réalisées ultérieurement comme la plastie d'agrandissement vaginale. La cure chirurgicale est indiquée chez tous les patients atteints d'un déficit en 21 hydroxylase .

- ❖ **Le suivi clinique de nos patient est généralement satisfaisant ils ont été programmé pour une éventuelle correction chirurgicale.**

e) Surveillance

La surveillance est clinique et biologique, elle se fait tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans puis tous les 6 mois.

e-1) Surveillance clinique

Consiste à évaluer certains paramètres, la tension artérielle, le poids et la taille avec établissement de la courbe de croissance, l'âge osseux et le stade pubertaire.

e-2) Surveillance biologique

Il est conseillé une hospitalisation de 24 heures afin d'obtenir des dosages de qualité.

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 17OH-progesterone < 0,5ng/ml et celui de sous dosage si la 17OHprogesterone > 10ng/ml.

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

Dosage de la Δ 4androstenedione qui évalue le traitement freinateur chez les deux sexes.

ARP sert à adapter la dose des minéralo-corticoïdes, un taux élevé signifie un sous dosage, un taux bas signifie un surdosage.

e-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.

Nos patients sont régulièrement suivis au niveau en consultations pédiatrique.

c-1-2 Déficits enzymatiques avec virilisation :

-Ils sont beaucoup plus rares (20-22 desmolase, hypoaldostéronismes primitifs)

c-1-3 Hypoplasies congénitales des surrénales :

- mutation du gène DAX-1

Définition

L'hypocorticisme désigne la diminution de la sécrétion des hormones synthétisées habituellement par le cortex des glandes surrénales (partie périphérique) c'est-à-dire les minéralo-corticoïdes, essentiellement l'aldostérone, les glucocorticoïdes (surtout le cortisol) et les androgènes (essentiellement la déhydro-isoandrostérone).

Classification

L'hypocorticisme est sans doute le résultat d'une atteinte des glandes corticosurrénales elles-mêmes (par un phénomène que l'on appelle insuffisance corticosurrénalienne primaire).

Dans certains cas, il peut s'agir d'un déficit en ACTH. ACTH sont les initiales d'Adrénocorticotrophique Hormone. Ce terme, utilisé par les auteurs anglais, désigne l'hormone corticotrope qui est sécrétée par l'hypophyse et plus précisément sa partie antérieure (lobe antérieur). Cette hormone est stimulée par l'hypothalamus (zone du système nerveux situé en plein centre du cerveau) et par l'hormone antidiurétique. La production d'ACTH est variable au cours de la journée. C'est ainsi que sa quantité maximale dans le sang se situe vers 8 heures du matin et sa quantité minimale vers minuit. Le stress augmente la sécrétion de corticotrophine (synonyme d'ACTH).

L'hormone antidiurétique diminue l'élimination de l'eau par les urines. On qualifie d'antidiurétique une hormone fabriquée par les neurones (cellules nerveuses) de l'hypothalamus (zone du cerveau situé à la base de celui-ci) et qui favorise la réabsorption de l'eau. Cette hormone est ensuite stockée dans l'hypophyse et agit au niveau des reins permettant ainsi une concentration accrue des urines. C'est l'hypovolémie (diminution de la quantité de liquide circulant dans les vaisseaux) et la diminution de la pression s'exerçant à l'intérieur des vaisseaux qui entraînent la sécrétion accrue d'hormone antidiurétique. La corticotrophine agit sur les glandes surrénales (zones

fasciculée et réticulée) en favorisant la sécrétion de cortisol et d'androgène (hormone mâle). Le cortisol est fabriqué par la glande corticosurrénale à partir du cholestérol. Le cortisol partage les propriétés générales des corticostéroïdes dont il est le chef de file, mais il est plus actif que la cortisone. Il est fabriqué à partir des glandes surrénales situées au pôle supérieur de chacun des deux reins (glandulasuprarenalis). Il est considéré comme une véritable hormone constituée de protides et de glucides sécrétés par les glandes corticosurrénales. Cette hormone stimule en particulier les premières étapes de la fabrication des corticostéroïdes en augmentant la mise en réserve du cholestérol à l'intérieur des glandes surrénales. D'autre part, elle favorise également les premières étapes de la transformation du cholestérol qui aboutit au cortisol. À son tour, le cortisol qui se trouve dans le sang (cortisol sanguin) va agir sur les cellules de l'hypophyse et freiner la production de corticotrophine. Il se crée ainsi une boucle appelée rétrocontrôle qui permet de façon régulière de réguler la sécrétion de cortisol dans le sang.

L'hypopituitarisme appelée également panhypopituitarisme c'est-à-dire insuffisance antéhypophysaire globale, maladie de Simmonds ou cachexie hypophysaire, est le résultat d'un déficit des fonctions antéhypophysaires (partie antérieure de l'hypophyse) ce qui aboutit à une insuffisance des glandes endocrines normalement (physiologiquement) stimulées par la glande hypophyse qui se trouve au centre du cerveau.

On distingue l'hypocorticisme primaire de l'hypocorticisme secondaire.

1) L'hypocorticisme primaire comprend :

L'hypocorticisme chronique, appelé également insuffisance surrénalienne lente : il s'agit de la maladie d'Addison (destruction progressive des deux glandes surrénales qui ne sont plus en mesure d'assurer la synthèse habituelle d'hormones). Ceci aboutit à une insuffisance primaire de sécrétion d'hormone glucocorticostéroïdienne (proche de la cortisone) et d'aldostérone (autre hormone). Ces hormones sont fabriquées par les glandes surrénales

(glandes situées au-dessus de chaque rein). Le terme primaire signifie qu'il existe une lésion des deux surrénales elle-même et une insuffisance de sécrétion qui n'est pas due à un mauvais fonctionnement de l'hypophyse et que l'on appelle insuffisance surrénalienne secondaire. Les glandes corticosurrénales ont pour rôle de fabriquer une hormone proche de la cortisone, sécrétée sous forme de corticostéroïdes, qui joue le rôle anti-inflammatoire et permet également une assimilation des glucides (sucres) ainsi que la rétention de sodium (un des constituants du sel de table) dans l'organisme (elle empêche la fuite en trop grande quantité de sodium dans les urines).

L'aldostérone joue un rôle capital dans la régulation de la tension artérielle et dans le maintien de l'équilibre sodium-potassium de notre organisme : l'aldostérone sécrétée par les glandes surrénales permet à nos reins de réabsorber le sodium et d'éliminer le potassium.

Un dysfonctionnement des glandes surrénales va donc entraîner une perturbation des fonctions de réabsorption du sodium et de régulation de la tension artérielle.

❖ Causes :

- La destruction des glandes surrénales qui a été décrite par l'Anglais Tomas Addison en 1855 est le résultat d'un processus auto-immun, processus au cours duquel le patient fabrique des anticorps contre les tissus composant ces glandes.
- Traitement prolongé par des médicaments contenant de la cortisone.
- Surrénalectomie bilatérale (on retire les deux glandes).
- Déficit en enzymes ne permettant pas la synthèse normale du cortisol.
- Malformation congénitale.
- Métastases cancéreuses.
- Processus infectieux (essentiellement la tuberculose) plus rare actuellement.
- Infection par la syphilis (gomme syphilitique).

- Coccidioïdomycose.
- Amylose.
- Hémochromatose (surcharge en fer).
- Exceptionnellement, chez l'enfant, l'insuffisance surrénale est quelquefois le résultat d'une absence congénitale de développement de la glande surrénale elle-même appelée aplasie surrénalienne.

❖ **Symptômes de la maladie d'Addison :**

Ils s'installent progressivement, avec au début :

- Troubles digestifs et plus précisément une anorexie, c'est-à-dire une perte de l'appétit, avant et pendant les crises d'insuffisance de sécrétion d'hormones surrénaliennes, des douleurs abdominales et des vomissements.
- Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang).
- Fatigue psychique (intellectuelle) ressentie essentiellement comme une langueur essentiellement le soir. Il s'agit essentiellement d'une asthénie (fatigue importante) touchant les muscles et qu'il est possible de mesurer à l'aide d'un dynamomètre.
- Baisse de la tension artérielle : cette hypotension artérielle évolue par épisodes et s'accompagne de vertiges, lipothymies (perte de connaissance) de palpitations.
- Tendance à l'hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang).
 - Goût prononcé pour le sel.

❖ **Diagnostic de la maladie d'Addison :**

- Le diagnostic est obtenu par le dosage dans le sang de la quantité de cortisone et d'aldostérone une heure après une

injection de corticotrophine (hormone qui provient de l'hypophyse –glande située au-dessous du cerveau – et qui doit normalement ordonner aux glandes surrénales de sécréter des corticostéroïdes et de l'aldostérone).

- L'autre partie du diagnostic se fait en recherchant des anticorps antisurrénaux (contre les surrénales).
- Présence anormale et caractéristique de pigments brunâtres au niveau des plis de flexion, de l'intérieur des mains, des muqueuses (couche de cellules recouvrant l'intérieur des organes creux), des zones de frottement. Les taches finissent par confluer, s'unir pour donner un aspect de peau de coloration grise sale où apparaissent les taches plus foncées dont la grosseur peut aller jusqu'à celle d'une lentille.
- Au niveau des muqueuses (couche de cellules intérieures des organes creux) comme la bouche entre autres, on constate la présence de petites taches de couleur ardoisée sur la face interne des joues en regard des molaires. Les lèvres et la langue sont généralement également concernées. Les muqueuses génitales quant à elle ne sont guère touchées.

-

❖ **Examens de laboratoire :**

Au cours de cette maladie on constate

- Une hyponatrémie (diminution du taux de sodium dans le sang).
- Une hyperkaliémie (augmentation du taux de potassium dans le sang).
- Une acidose métabolique correspondant à un déficit de l'élimination de l'acidité par les urines entre autres.
- Une hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang).
- L'hématocrite est élevé (hémococoncentration).
- L'urée dans le sang est souvent augmentée.
- Le taux de cortisol dans le sang (cortisolémie) est bas (inférieure à 50 à nos grammes par ml).

- Le dosage de l'ACTH du sang est élevé. Ceci s'explique par l'absence de contre-régulation du cortisol sur l'hypophyse qui normalement devrait freiner cette sécrétion d'ACTH. Signalons que l'insuffisance surrénale secondaire, c'est-à-dire par insuffisance de sécrétion de l'ACTH (ayant pour but rappelons-le de stimuler la sécrétion des glandes surrénales), entraîne une baisse de l'ACTH d'origine hypophysaire. En effet, l'insuffisance surrénale secondaire est due à une insuffisance de sécrétion de l'hypophyse et dans ce cas les taux d'ACTH sont bas dans le sang.
- L'injection de corticotrophine (ACTH) n'entraîne pas une augmentation du taux de cortisol et d'aldostérone une heure après (test négatif).
- La recherche d'anticorps antisurrénaux est positive.
- Le bilan endocrinien (hormonal) porte également sur la thyroïde, les ovaires, les parathyroïdes.

❖ **Les examens complémentaires :**

- plus spécifiquement l'électrocardiogramme laisse apparaître un cœur de petite taille (électrocardiogramme de bas voltage).
- Pour les spécialistes : l'électrocardiogramme montre un allongement des intervalles P-Q et Q-T, perturbation d'ailleurs corrigée par l'administration de cortisone.
- L'électroencéphalogramme décrit des perturbations à type d'apparition de salves d'ondes lentes qui elles également sont supprimées par l'administration d'hydrocortisone (la désoxycorticostérone ne les modifie pas).
- La radiographie décèle quelquefois des calcifications des glandes surrénales dans environ 10 % des cas. C'était le cas auparavant quand il existait une infection par la tuberculose.

❖ Diagnostic différentiel :

Il ne faut pas confondre cette pathologie avec :

- L'insuffisance surrénale secondaire (d'origine hypophysaire) : dans ce cas, la pigmentation cutanée est moins importante et il existe parallèlement des signes d'insuffisance de sécrétion d'autres hormones et surtout, le taux de l'hormone ACTH d'origine hypophysaire dans le sang est très diminué et l'épreuve de stimulation par l'ACTH est positive, c'est-à-dire que si l'on injecte de l'ACTH, le taux de cortisol remonte.
- La fatigue musculaire telle que la myasthénie grave
- D'autres asthénies d'origine psychologique.
- Certaines dermatoses cutanées comme l'argyrie (intoxication par l'argent), l'hémochromatose (quantités anormalement élevées de fer dans l'organisme).
- D'autres dérèglements endocriniens comme l'hypothyroïdie (diminution du taux de l'hormone thyroïdienne dans le sang), l'hyperthyroïdie (élévation du taux de l'hormone thyroïdienne dans le sang) ou l'hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang due à une sécrétion anormalement élevée d'insuline : l'hyperinsulinisme).

❖ Évolution

- Sans traitement, la maladie est fatale. Par contre, les malades ayant un traitement ont une survie prolongée avec une vie normale. Ils présentent néanmoins des crises d'insuffisance surrénale aiguë, essentiellement quand le traitement est interrompu ou en présence d'un traumatisme, d'une infection, d'un stress (intervention chirurgicale, infection entre autres)

❖ Traitement :

Le suivi de cette maladie doit être effectué en service d'endocrinologie.

- Le traitement est basé sur l'apport des hormones manquantes (hydrocortisone).
- Il est associé à un régime normalement salé. La maladie entraînant une hyposécrétion (diminution de la sécrétion) d'aldostérone et donc une perte de sodium dans les urines, provoque une déshydratation (pertes importantes de liquide par l'organisme) chronique nécessitant un traitement hormonal substitutif permanent : le patient atteint par cette maladie devra prendre continuellement des hormones en remplacement de celles qu'il ne fabrique pas. D'autre part le patient doit savoir de lui-même augmenter les doses en cas de stress etc... C'est la raison pour laquelle il doit toujours avoir avec lui une carte mentionnant sa maladie et le traitement d'urgence. Il ne doit jamais manquer de provisions de médicaments en cas de nécessité.
- La maladie d'Addison nécessite l'adjonction d'hydrocortisone selon les cas à 40 mg par jour par voie orale en deux doses dans la journée (deux tiers matins 1/3 l'après-midi).
- Les pertes de sodium survenant au cours de cette pathologie nécessite également l'adjonction d'un minéralocorticoïde comme la fludrocortisone par voie buccale ou la désoxycorticostérone (1 à 4 mg par voie intramusculaire par jour). Le malade risque de présenter une surcharge en corticoïdes, il survient alors la maladie de Cushing. Au contraire, les sous dosage se traduisent par une pigmentation, une chute de la tension artérielle, un amaigrissement et le dosage du cortisol matin est bas même pendant le traitement est suffisant. Certaines mesures générales et tout particulièrement un régime bien salé sont nécessaires. D'autre part, il faut également que le patient absorbe des sucres (hydrate de carbone) et des protéines.
- La crise addisonienne correspond à une nécessité pour le corps d'obtenir du cortisol. Elle survient quand il existe un stress, une

infection, un traumatisme, une intervention chirurgicale etc. Dans ce cas, il est nécessaire d'augmenter les doses d'hydrocortisone de 2 à 4 fois pour prévenir la crise.

■ **L'insuffisance corticosurrénalienne aiguë.**

L'insuffisance corticosurrénalienne aiguë, appelée également crise addisonienne ou crise surrénalienne, correspond à une décompensation d'une maladie d'Addison ou une aggravation d'un déficit en ACTH qui se manifeste par l'apparition de collapsus vasculaire (impossibilité pour les principaux organes de l'organisme d'assurer leur fonction essentielle) associé à des troubles digestifs importants, une hyperthermie (fièvre) et un état adynamique susceptible d'évoluer jusqu'au coma.

• **Causes :**

- Traumatisme
- Intervention chirurgicale.
- Infection.
- Jeûne prolongé chez les individus présentant déjà une insuffisance corticosurrénalienne chronique primaire (c'est-à-dire la maladie d'Addison) ou chez les individus ayant une insuffisance corticosurrénalienne chronique secondaire (déficit en ACTH).
- Traitement par corticoïdes de façon prolongée ou interrompue trop rapidement.
- Administration de corticoïdes à doses élevées pendant plus de deux mois entraînant une atrophie c'est-à-dire une diminution du volume des glandes surrénales. N'importe quel patient soumis à un tel traitement est potentiellement en danger d'insuffisance aiguë de sécrétion d'hormones corticosurrénales, surtout s'il

présente un stress ou si le traitement est interrompu ou diminué trop rapidement.

- La surrénalectomie, c'est-à-dire l'ablation des glandes surrénales bilatérale (des deux côtés) ou l'exérèse d'une tumeur surrénalienne qui sécrète et une inhibition de la glande surrénale de l'autre côté.

■ **Le syndrome de Waterhous-Friderichsen**

Appelé également purpura fulminans méningococcique correspond à une septicémie (infection du sang) due à la présence de méningocoque associée à un infarctus hémorragique (absence de vascularisation) des glandes surrénales bilatérales (deux côtés).

• **Causes :**

- Le germe le plus souvent en cause est le méningocoque.
- Quelquefois le pneumocoque est responsable d'une telle affection.
- En période néonatale, le purpura fulminans aboutit quelquefois à un déficit héréditaire en protéine C.
- Les lésions des glandes surrénales des deux côtés, telles qu'un hématome surrénalien dû à un traitement anticoagulant ou à une thrombopénie (diminution du nombre des plaquettes) à cause d'un traitement par héparine, d'un traumatisme, d'une thrombose (caillot sanguin) des métastases cancéreuses ou une infection, peuvent être une des causes d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë.

• **Symptômes :**

- Une asthénie très importante
- Des maux de tête

- Une élévation de la température corporelle (même si on ne constate pas d'infection). Dans certains cas, on constate au contraire une hypothermie (chute de la température corporelle).
 - Des troubles psychiques à type de délire, confusion mentale, etc...
 - Des vomissements ou simplement des nausées associées ou pas des troubles digestifs à type de diarrhée, de douleurs de l'abdomen.
 - Une chute de la tension artérielle.
 - Une accélération du rythme cardiaque.
 - Une oligurie (diminution de la quantité d'urine émise pendant un temps déterminé).
 - Une déshydratation due à une diminution du volume extracellulaire (sérum contenu dans l'organisme mais situé en dehors des cellules). Ceci est susceptible d'aboutir un état de choc par hypovolémie. Dans certains cas, le patient évolue vers le coma.
- **Examens complémentaires** : ils mettent en évidence :
 - Une hyponatrémie (diminution du taux de sodium dans le sang).
 - Une hyperkaliémie (diminution du taux de potassium dans le sang).
 - Une hypochlorémie (diminution du taux de chlore dans le sang).
 - Une hypoglycémie (diminution du taux de sucre dans le sang).
 - Une hyperazotémie (augmentation de la quantité d'azote dans le sang).
 - Le patient présente une natriurèse importante (quantité de chlorure de sodium dans les urines).
 - Le dosage du cortisol dans le sang montre que le taux de cette hormone est particulièrement bas. Il n'est pas nécessaire d'attendre les résultats de laboratoire quand on suspecte une insuffisance corticosurrénalienne aiguë pour commencer

rapidement le traitement. Dans certains cas, le traitement confirme le diagnostic.

- La formule numération, c'est-à-dire le nombre et la variété d'éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes) montre une hyperéosinophilie sanguine (augmentation du nombre des éosinophiles dans le sang dépassant quelquefois plus de 500 éléments par microlitre).
 - L'hémoculture est quelquefois demandée par certains spécialistes en endocrinologie surtout quand ils soupçonnent une septicémie ayant entraîné l'insuffisance corticosurrénalienne aiguë.
- **Diagnostic différentiel** : cette pathologie ne doit pas être confondue avec :
 - Un état confusionnel dont on ne connaît pas la cause avec précision.
 - Le diabète
 - Un accident vasculaire cérébral
 - Une intoxication.

L'élévation de la température corporelle (hyperthermie) et une hyperéosinophilie sanguine sont susceptibles de faire évoquer le diagnostic d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë.

- **Evolution** :
 - Cette affection endocrinologie est fatale sans traitement.
- **Traitement** :
 - Il ne comporte pas uniquement un traitement hormonal substitutif, c'est-à-dire de remplacement. En effet, il est très important de trouver la cause de cette insuffisance de sécrétion hormonale des glandes surrénaliennes. Le suivi du patient est

bien entendu primordial de façon à établir la cause et le degré d'insuffisance surrénalienne.

- Le syndrome de Waterhouse Friderichsen nécessite une hospitalisation en urgence.
- La surveillance de l'état tensionnel et du pouls du patient est primordiale.
- Une oxygénothérapie (apport d'oxygène artificiel) associée à une réhydratation rapide (perfusion intraveineuse de 2 ou 3 l de solution physiologique ou de sérum glucosé dans les premières heures) est essentielle.
- Il est nécessaire, d'autre part, d'ajouter du bicarbonate quand on constate une acidose métabolique importante.
- Le tableau clinique hyperalgique (présence de douleurs importantes), quand il est présent, ne peut être traité par la morphine et les sédatifs qui sont donc contre-indiqués.
- En cas de corticothérapie massive, l'hydrocortisone par voie intraveineuse à raison de 100 mg immédiatement suivie de 200 mg dans les formes graves puis de 50 à 100 mg toutes les six à huit heures le premier jour associé à de la désoxycorticostérone en injection intramusculaire à raison de cinq à 10 mg intramusculaire toutes les 12 heures en surveillant la kaliémie, doit être mise en place.
- Si l'on constate un purpura fulminans, une antibiothérapie précoce est primordiale, en utilisant les céphalosporines de troisième génération.
- La corticothérapie par voie orale (sous forme de comprimés) prend le relais des mesures thérapeutiques précédemment citées à raison de 10 à 20 mg d'hydrocortisone toutes les six heures. Les doses sont ensuite réduites.

- **Complications :**

- Chez certains patients, on constate des complications au traitement. Ce peut-être le cas de perfusions trop abondantes ou d'un surdosage de corticoïdes susceptible d'aboutir à l'apparition d'infection pulmonaire à type d'œdème pulmonaire voire d'affection cérébrale (œdème cérébral). On constate dans ce cas la survenue de troubles psychologiques et neurologiques (confusion). Plus rarement, une hypertension (élévation de la tension artérielle) et des troubles neurologiques à type de paralysie sont le résultat d'une chute du potassium sanguin. La dopamine est utilisée quand le patient présente une hypotension.

N.B :

- La prévention de l'insuffisance corticosurrénalienne aiguë chez un individu ayant un traitement à base de corticoïdes durant une longue période, comme c'est le cas pour une maladie d'Addison, nécessite de procéder à une augmentation des doses dans certaines circonstances. Les traumatismes, le stress, l'hyperthermie, les interventions chirurgicales en font partie. Pour certains patients les équipes médicales spécialisées en endocrinologie préconisent, une heure avant l'anesthésie, l'injection intramusculaire d'hémisuccinate d'hydrocortisone à raison de 100 mg. Cette mesure thérapeutique est renouvelée généralement trois fois durant les 24 heures et parfois le jour suivant. Enfin, une mesure particulièrement importante chez les individus atteints de maladies d'Addison est de prévenir l'entourage. En effet, en portant sur lui un papier cartonné mentionnant sa pathologie, le patient est susceptible, dans n'importe quelle circonstance, de faire savoir que l'injection d'une simple ampoule d'hydrocortisone peut lui venir en aide.
- L'hypoplasie surrénalienne congénitale liée à certaines mutations chromosomiques du gène DAX-1 (locus Xp21. 3-p21.2). Ces

mutations entraînent l'apparition d'un syndrome d'hypoplasie surrénalienne congénitale liée au chromosome X. Cette maladie est transmise selon le mode récessif lié au sexe (il est nécessaire que les deux parents portent l'anomalie chromosomique pour que la descendance présente la maladie). Elle se caractérise par l'association d'une insuffisance surrénalienne liée à une organogenèse anormale (affection embryonnaire) du cortex des glandes surrénales et d'un déficit en gonadotrophine avec hypogonadisme.

- Le déficit familial en glucocorticoïdes : Cette affection se caractérise par une résistance héréditaire à l'ACTH (mutations génétiques inactives dans le récepteur de l'ACTH par perturbation du locus : 18p11.2).
- Le syndrome AAA : Cette maladie se caractérise par une résistance, une achalasie et une lacrima due à une mutation du gène AAAS (locus 12q13). Le syndrome AAA se caractérise par une résistance à l'ACTH associée à une achalasie (dysfonctionnement digestif associant une diminution du péristaltisme et des contractions permettant la progression des aliments dans le tube digestif et une incapacité de relâchement des muscles sphinctériens), à l'absence de sécrétion de larmes et à des anomalies neurologiques.

2) L'hypocorticisme secondaire :

Correspond à l'atrophie (insuffisance de développement et de sécrétion) de la glande corticosurrénale faisant suite à un manque de sécrétion d'ACTH par insuffisance antéhypophysaire (insuffisance de sécrétion de la partie antérieure de l'hypophyse qui régule les glandes surrénales). Ce syndrome fait partie de l'hypopituitarisme et il est quelquefois dû à un traitement prolongé par corticoïdes.

Ce syndrome se caractérise par une fatigue profonde, des troubles affectifs, une indifférence, une pâleur liée à l'anémie, une dépilation du pubis et de

dessous les bras (chute des poils) des signes d'hypogonadisme qui se traduisent chez la femme par une aménorrhée, l'atrophie des organes sexuels, une perte de la libido et un syndrome de Sheehan c'est-à-dire que la patiente présente une agalactie (ne peut plus allaiter) et, d'autre part, ses règles ne réapparaissent pas (aménorrhée). Enfin elle présente une altération de l'état général associée à une anémie, à une hypoprolactinémie (insuffisance de sécrétion de prolactine) entraînant une impossibilité d'allaiter et de stimuler les gonadorélines. Sa peau est mince et desséchée et l'on constate une sécrétion de sueur diminuée associée à une pâleur et à une perturbation de la coloration de la peau quand la patiente s'expose au soleil. D'autre part ses mamelons sont dépigmentés. La patiente présente également une frilosité liée à une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes associée à une hypotension artérielle due à un hypocorticisme (insuffisance de sécrétion des hormones surrénaliennes). On constate la présence d'une hypoprolactinémie avec impossibilité d'allaiter. La maladie de Stevens se caractérise par un amaigrissement généralement minime. Quand celui-ci est important il s'agit sans doute d'une anorexie mentale. Dans certains cas les signes de tumeurs hypophysaires sont une hémianopsie bilatérale, des maux de tête, quelquefois un diabète insipide et la présence d'une tumeur dans la région de l'hypothalamus.

Les causes de l'hypopituitarisme sont avant tout un infarctus c'est-à-dire une insuffisance de vascularisation de la glande hypophyse (syndrome de Sheehan) et des tumeurs de celle-ci (adénome chromophile, craniopharyngiome et plus rarement gliome au voisinage hypophyse). Les autres causes d'hypopituitarisme sont des infections (tuberculose, paludisme), les encéphalites avec abcès de l'hypophyse, une hémochromatose, une maladie de Hand-Schüller-Christian, une amylose, une sarcoïdose, des métastases cancéreuses, un traumatisme crânien, une affection granulomateuse (tuberculose, syphilis, sarcoïdose), une hypophysectomie (ablation de l'hypophyse), une irradiation de l'hypophyse, un déficit congénital de l'hormone de croissance (hérédité récessive et autosomique). L'hypopituitarisme peut également être le fait d'une atteinte de l'hypothalamus (on parle dans ce cas de d'hypopituitarisme secondaire). Il

peut s'agir d'une tumeur de l'hypothalamus (méningiome, épendymome, pinéalome, craniopharyngiome, métastases cancéreuses, gliome etc.).
Egalement d'une interruption de la tige pituitaire (SITP). Cette affection peut être le résultat d'une atteinte congénitale, d'un traumatisme ou encore d'une intervention chirurgicale.

Au cours de l'hypopituitarisme les examens de laboratoire mettent en évidence une hypoglycémie (chute du taux de sucre dans le sang) légère, généralement plus marquée quand le patient est à jeun. Celle-ci peut entraîner un coma. Parfois il s'agit simplement d'une intolérance à l'insuline qui est diminuée. Les analyses de sang mettent également en évidence une hyponatrémie (chute du taux de potassium dans le sang que les spécialistes appellent hyponatrémie par dilution). Les patients présentent d'autre part une anémie et un taux plasmatique d'ACTH, de la FSH, TSH et de la LH diminué. La GH a un taux plasmatique qui n'est pas significatif sauf si celui-ci est très bas c'est-à-dire non stimuable. Les taux plasmatiques de thyroxine (hormone sécrétée par la glande thyroïde) sont abaissés et les 17 cétostéroïdes et 17 hydroxy corticoïdes urinaires sont généralement absents sauf après stimulation par l'ACTH. L'état de stimulation par la métyrapone indique parfois une réduction de la réserve d'ACTH. La stimulation de l'hypothalamus par la LH et la LH RH n'entraîne pas de réponse hypophysaire. On constate une hyperprolactinémie quand il existe un adénome chromophile, les androgènes et des œstrogènes sont abaissés également. Au cours de cette affection endocrinienne les examens de radio de la selle turcique recherchent une tumeur de l'hypophyse ou une calcification caractérisant la présence d'un craniopharyngiome. Dans certains cas la selle turcique (zone osseuse où loge l'hypophyse) est vide. La tomographie est l'I.R.M. peuvent, dans certains cas, mettre en évidence l'extension d'une tumeur de l'hypophyse qui dépasse la selle turcique. Ces examens complémentaires objectivent quelquefois un kyste ou un microadénome voir une interruption de la tige pituitaire surtout en cas d'hypoplasie de l'antéhypophyse ou une position ectopique (position anormale). La vision du sujet doit être examinée, elle est quelquefois perturbée.

Le diagnostic d'hypopituitarisme ne doit pas être confondu chez l'adulte avec une anorexie mentale et la maladie d'Addison chez l'enfant avec un nanisme hypophysaire, nanisme de Laron qui correspond à une sécrétion d'hormone de croissance normale mais dont l'action est bloquée. En effet, au cours de cette affection on constate la résistance des récepteurs spécifiques aux hormones de croissance. Le taux plasmatique de l'hormone de croissance est élevé et celui-là somatomédine est bas. Ceci s'explique car il existe des altérations du gène qui code pour le récepteur membranaire de cette hormone de croissance (locus 5p13-p12). Chez certains patients on a constaté la présence d'anomalies crânio-faciales. Cette pathologie nécessite administration d'IGF 1 qui permet de guérir.

Le pronostic d'hypopituitarisme est variable selon l'affection en cause. Quand il s'agit du nanisme hypophysaire celui-ci dépend de la précocité du traitement hormonal. Quand il s'agit du syndrome de Sheehan la guérison spontanée survient fréquemment mais environ un individu sur trois qui n'est pas traité évolue vers l'apparition de myxœdème ou de cachexie de type Simmonds.

Le traitement de l'hypopituitarisme fait appel à l'hormonothérapie de substitution qui doit être poursuivie indéfiniment. Étant donné que les hormones hypophysaires ne sont pas disponibles et sont remplacées par des hormones des glandes déficitaires c'est-à-dire les glandes surrénales, les gonades et la thyroïde. Les corticoïdes sont l'hydrocortisone qui est administrée à la dose de 15 à 30 mg par comprimé et par jour mais en prise fractionnée. Cette dose est augmentée si le patient est soumis à une agression telle qu'une infection, un traumatisme, une intervention etc.. Les spécialistes en endocrinologie, au cours de cette affection, ne préconisent pas de donner des minéralo-corticoïdes qui ne sont indiqués.

En cas d'insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes il faut administrer seulement, après la corticothérapie, des doses faibles d'hormones thyroïdiennes car il existe une intolérance fréquente. Il s'agit de la lévothyroxine à 50-150 microgrammes par jour qui est augmentée progressivement. Rappelons qu'il faut toujours administrer les corticoïdes avant la lévothyroxine de façon à éviter de déclencher une crise

d'insuffisance corticosurrénaliennne.

L'hormone de croissance (somatotrine) est administrée à raison de 0,5–0,9 unités internationales par kilogramme et par semaine au cours du nanisme hypophysaire durant la période prépubertaire c'est-à-dire avant que la soudure des épiphyses osseuses n'intervienne. Ce traitement est poursuivi jusqu'à ce que le patient atteigne un âge osseux normal.

La somatocrine est un facteur de libération de l'hormone de croissance ou hGRF. La somatocrine est proposée au cours de l'hypopituitarisme prépubertaire due à une cause hypothalamique ce qui est relativement fréquent.

La bromocriptine est administrée quand on constate une hyperprolactinémie tumorale résiduelle.

Les androgènes à raison de 200 à 400 mg par mois sont utilisés chez l'homme. Les hormones sexuelles ne sont pas indiquées en cas d'hypopituitarisme prépubertaire. En effet elles risquent d'accélérer la soudure des cartilages de conjugaison.

La chirurgie est quelquefois proposée par les équipes spécialisées en endocrinologie, associée ou pas à la radiothérapie (utilisation des rayons X comme thérapeutique). Cette technique est quelquefois indiquée pour traiter certaines tumeurs de l'hypophyse.

– mutations du gène SF1

– chez l'homme phénotype féminin

– génétique : mutation du gène SF-1 (Steroidogenic Factor 1)

SF1 : famille des récepteurs nucléaires orphelins,

régulateur des enzymes de la stéroïdogénèse et de la protéine StAR

-résistance à l'ACTH

3-1-4 Hyperplasie lipoïde des surrénales :

- rarissime
- génétique : mutation du gène *StAR Steroidogenic Acute Regulatory protein* protéine intervenant dans le transport du cholestérol dans la mitochondrie avant transformation en Pregnenolone

C-2 Nouveau-né : formes sporadiques

- après hypercorticisme maternel
- hémorragie surrénalienne néonatale

C-3 Chez l'enfant

➤ adrénoleucodystrophie :

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une maladie qui se manifeste par une démyélinisation progressive du système nerveux central ou une insuffisance surrénale périphérique.

Formes cliniques :

Il existe trois phénotypes de cette maladie :

La forme cérébrale infantile se manifeste entre 4 et 8 ans. Les premiers signes sont des signes déficitaires: diminution progressive de l'audition, de la vision, diminution des fonctions cognitives et motrices aboutissant en moins de deux ans à une infirmité totale.

Le deuxième type ou adrénomyélongueuropathie (AMN) commence vers 20 ans par une paraparésie progressive, des troubles sphinctériens, et une diminution variable de la vision et de l'audition. La maladie s'aggrave durant des années.

Le dernier phénotype est une insuffisance surrénalienne apparaissant entre 2 et 20 ans, mais le plus habituellement vers l'âge de 7 ans sans aucun signe neurologique. Une adrénomyélongueopathie survient tardivement secondairement.

20 % des femmes porteuses manifesteront une adrénomyélongueopathie mais pas avant 35 ans et moins grave que chez les hommes.

La concentration plasmatique des acides gras à très longues chaînes est élevée chez plus de 99 % des individus atteints avec ou sans symptôme.

Cette exploration très spécialisée n'est effectuée que dans quelques laboratoires dans le monde. Cet examen est positif chez 85 % des porteuses.

La mutation du gène ABCD1 (en) localisé sur le chromosome X entraînant un déficit de la bêta-oxydation dans le peroxyosome avec accumulation d'acides gras à très longue chaîne (augmentation de l'acide cérotique saturé, C26:0) dans tous les tissus du corps, fut identifiée en 1993 par les professeurs Patrick Aubourg (responsable de l'unité de Neurologie Pédiatrique et directeur de l'unité Inserm U 745 à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul ; Paris) et Jean-Louis Mandel (à l'époque membre du laboratoire de génétique humaine, faculté de médecine de Strasbourg, Université Louis-Pasteur).

Le diagnostic génétique des porteuses et le diagnostic prénatal sont possibles.

Traitement :

Le premier cas de traitement efficace de l'ALD a été réalisé en 1988 grâce à une greffe de moelle osseuse. Ce traitement a depuis permis de stopper l'évolution de la maladie et même un rétablissement de toute ou partie des fonctions dégradées, chez plus de 120 patients. Ce traitement n'est toutefois efficace que s'il est réalisé à des stades précoces de la maladie, et le risque de rejet, ainsi que le manque de donneurs restent encore des facteurs limitants importants.

En octobre 2007, les premiers résultats de traitement de l'ALD par thérapie génique sur deux enfants de 7 ans sont décrits. Le traitement consistant en une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, après leur avoir inséré in vitro, une version non mutée du gène ALD, grâce à une première mondiale

utilisant un vecteur issu du virus VIH modifié (lentivirus). Respectivement 6 mois et un an après la réinjection des cellules "corrigées", la protéine manquante s'exprimait à nouveau normalement dans un nombre important de cellules du sang et les patients ne présentaient aucun effet secondaire. Cet essai clinique a été mené par les chercheurs Patrick Aubourg, Nathalie Cartier, et l'équipe d'Alain Fischer. Trois nouvelles auto-greffes sont prévues d'ici 2013, mais le traitement est particulièrement lent et reste encore très coûteux.

L'Huile de Lorenzo a bénéficié d'une grande médiatisation, en particulier grâce au film qui relate de manière romancée sa découverte. Cette huile a été créée par les parents, Augusto et Michaela Odone, d'un garçon atteint par la maladie. Ceux-ci, bien que n'appartenant pas au corps médical, ont rassemblé le premier congrès international sur la maladie, conduisant à la découverte de leur huile en 1986. Son efficacité curative n'est cependant pas démontrée. Elle semble, par contre, diminuer substantiellement le risque de voir apparaître les signes de la maladie chez l'enfant porteur de l'anomalie génétique.

➤ *syndrome des 3 A (Addison, Alacrymie, Achalasie du cardia) :*

Syndrome d'Allgrove ou syndrome des 3A (AAA): Maladie autosomique récessive Individualisée pour la 1ère fois en 1978 par Allgrove et al. Associe dans sa forme complète: achalasie œsophagienne, alacrymie et une insuffisance surrénalienne résistante à l'ACTH.

Les troubles neurologiques apparaissent à un moment variable de l'évolution de la maladie et entraînent de façon inéluctable une poly neuropathie sensitivomotrice

L'alacrymie est la manifestation clinique la plus précoce souvent négligée par les parents.

Facteurs de risque:

Consanguinité

Prédominance masculine.

Mutation du gène codant pour la protéine ALADIN (chromosome 12q13).

Physiopathologie:

Dégénérescence des neurones cholinergiques du système autonome entraînant une atteinte progressive des fonctions cholinergiques.

Imagerie :

TOGD :

Sténose du bas œsophage en queue de radis avec distension en amont

IRM cérébrale et médullaire :

Devant des points d'appels neurologiques (retard mental, convulsion.....)

Possible atrophie cérébelleuse ou signes ischémiques non spécifiques au niveau de la substance blanche (selon Kimber)

Éliminer une autre cause de convulsions.

TDM abdominale:

Atrophie des glandes surrénales dans certains cas.

Pronostic et traitement :

Le pronostic du syndrome d'Allgrove reste réservé malgré les différentes thérapeutiques préconisées.

Le traitement chirurgical de l'achalasia associé au traitement médical de l'insuffisance surrénalienne et de l'alacrymie semble être la meilleure alternative thérapeutique chez l'enfant.

Conclusion :

Le syndrome des 3A reste une pathologie rare de l'enfant qui doit être recherché devant toute achalasia.

Bien que la manométrie représente l'examen clé pour le diagnostic positif de l'achalasia, le Transit oeso-gastro-duodénal reste l'examen de base dans la pratique courante pour le diagnostic et le suivi post-opératoire.

Une IRM cérébrale normale n'élimine pas une atteinte neurologique qui doit être recherchée soigneusement.

➤ *insuffisance surrénale auto-immune :*

–souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes regroupées en (Syndromes Polyglandulaire type 1 et 2) .

La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 :

La polyendocrinopathie auto-immune de type 1, ou syndrome APECED, est une maladie génétique à début juvénile, associant une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale d'origine auto-immune.

C'est une maladie rare, plus fréquente dans certaines populations en raison de la consanguinité ou d'un effet fondateur comme en Finlande où sa prévalence a été estimée à 1/25 000. La prévalence dans le nord-ouest de la France a été évaluée à 1/500 000.

La première manifestation de la maladie (généralement la candidose) survient dans l'enfance, les autres manifestations apparaissant progressivement. La candidose affecte en particulier les muqueuses buccales, unguéales, plus rarement génitales, et est rarement isolément cutanée. Des candidoses œsophagiennes (15–22 %) et intestinales sont possibles. L'hypoparathyroïdie est l'atteinte endocrinienne auto-immune la plus fréquente (79 à 96 % des cas). L'insuffisance surrénale se manifeste le plus souvent par un déficit à la fois minéralo- et glucocorticoïde (78 % des cas). L'insuffisance ovarienne est possible, le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune, l'hypophysite lymphocytaire sont plus rares. D'autres atteintes auto-immunes sont fréquentes : malabsorption intestinale, gastrite atrophique, hépatite auto-immune, alopecie, vitiligo, hypoplasie de l'émail dentaire, dystrophie unguéale, kérato-conjonctivites, altérations rhumatologiques, osseuses, musculaires, rénales, bronchiolaires, hématologiques... L'atrophie splénique

favorise la survenue d'infections sévères. Il existe une grande variabilité phénotypique, parfois au sein même d'une fratrie ; le nombre de manifestations est très variable, allant de 1 à 10.

La maladie est due à des mutations du gène AIRE (21q22.3) codant pour le facteur de transcription AIRE impliqué dans les mécanismes de tolérance immune et contribuant à la sélection négative des lymphocytes T auto-réactifs au niveau du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate.

Diagnostic :

Repose sur la présence d'au moins deux des trois pathologies suivantes (triade de Whitaker) : candidose cutanéomuqueuse, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale. En cas d'atteinte d'un des membres de la fratrie, un seul des trois critères suffit au diagnostic qui sera confirmé par une analyse moléculaire. La présence d'une kyrielle d'anticorps, spécifiques d'organe (parfois annonciateurs des atteintes viscérales) ou plus généraux (AC anti-interféron...) peut étayer le diagnostic.

Diagnostic différentiel :

Inclut le syndrome IPEX et, surtout, les polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 (voir ces termes).

Bien que le diagnostic prénatal ne soit pas recommandé, un conseil génétique peut être proposé.

La transmission est autosomique récessive.

Traitement :

La prise en charge est essentiellement symptomatique. Les atteintes endocriniennes sont traitées par une hormonothérapie de substitution. Les antifongiques systémiques oraux au long cours sont efficaces pour traiter les candidoses, mais certains patients demeurent résistants. En cas d'hépatite auto-immune ou de malabsorption sévère, une thérapie par immunosuppresseurs est recommandée.

Pronostic :

Il est variable. Plus les premières manifestations apparaissent tôt, plus les atteintes seront nombreuses. Des atteintes menaçant le pronostic vital peuvent survenir : carcinome à cellules squameuses de la sphère orale ou œsophagienne, sepsis, hépatite fulminante, insuffisance rénale par néphrite interstitielle, atteinte bronchique. Le décès survient en moyenne au cours de la quatrième décennie, mais reste très variable d'un patient à l'autre en fonction de la gravité des atteintes.

La polyendocrinopathie auto-immune de type 2 :

Les syndromes polyendocriniens auto-immuns de type 2 (APS-2) représentent la forme la plus fréquente des associations de maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Cette fréquence tient au fait que les manifestations principales du syndrome APS-2 (dysthyroïdies, diabète de type 1, atrophie gastrique, vitiligo, etc.) sont des pathologies courantes. Ils offrent un modèle clinique pour mieux comprendre les mécanismes en cause dans l'auto-immunité. Ils sont aussi un challenge pour les cliniciens qui doivent savoir reconnaître des formes pauci-symptomatiques, voire dans certains cas pratiquer un véritable dépistage systématique par la mesure des auto-anticorps correspondants ou de marqueurs fonctionnels.

➤ tuberculose surrénalienne :

Ne pas oublier, recrudescence de cette maladie à l'heure actuelle

➤ Résumé des Signes cliniques de l'hyperplasie congénitale des surrénales

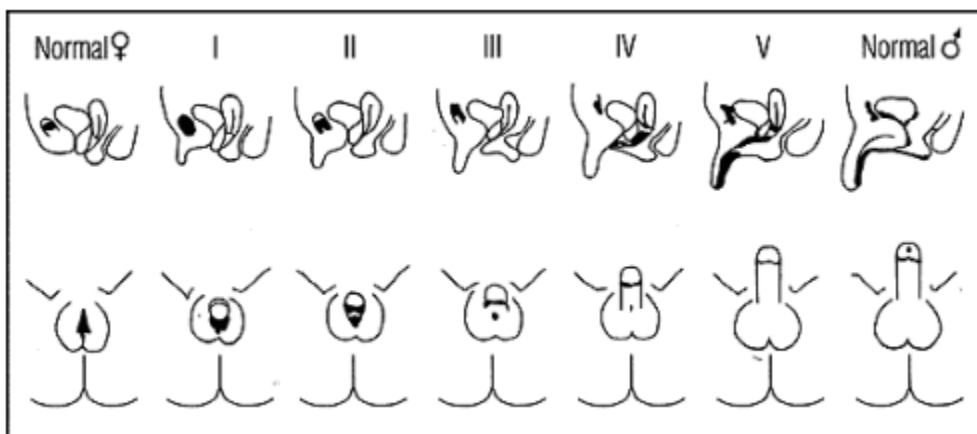
Forme classique

<u>En anténatal</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Discordance entre un aspect virilisé des organes génitaux externes à l'échographie et un caryotype 46,XX - Mutation biallélique du gène CYP 21 du fœtus (parents hétérozygotes pour une mutation sévère ou cas index familial connu)
<u>Chez le nouveau-né</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Une virilisation chez un nouveau-né 46 XX. Son degré est variable, d'une hypertrophie clitoridienne isolée jusqu'à un aspect d'organes génitaux externes masculins, mais sans gonade palpable (cotation par le stade de Prader) (annexe x). Les garçons atteints sont normalement virilisés et le diagnostic de cette forme précoce est effectué lors du dépistage systématique - Une perte de sel (dès la 2^e semaine de vie) se manifestant par une prise pondérale insuffisante ou une perte de poids, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), et des troubles du comportement (hypotonie...), une déshydratation voire un collapsus - Un dépistage néonatal positif - Des malaises et/ou des convulsions hypoglycémiques
<u>Chez le nourrisson</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Chez la fille l'accentuation d'une hypertrophie clitoridienne, qui n'aurait pas été signalée à la naissance
<u>Dans l'enfance</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Dans les 2 sexes, une pilosité pubienne précoce avec accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse - Chez le garçon une augmentation de la taille de la verge sans augmentation du volume testiculaire - Chez la fille une hypertrophie clitoridienne, non diagnostiquée à la naissance
<u>Chez l'adolescent et l'adulte</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Les formes classiques sont diagnostiquées dans la grande majorité des cas à l'âge pédiatrique - Dans certains cas exceptionnels, le diagnostic est évoqué à l'adolescence ou chez l'adulte devant : <ul style="list-style-type: none"> o une virilisation des organes génitaux externes chez la fille o un hirsutisme avec acné et troubles des règles o une taille adulte significativement inférieure à la taille cible parentale (< - 1,5 DS)

Forme non classique

<p><u>Dans l'enfance</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dans les 2 sexes, une pilosité pubienne précoce avec accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse - Chez le garçon une augmentation de la taille de la verge sans augmentation du volume testiculaire
<p><u>Chez l'adolescent(e) et l'adulte</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Des signes d'hyperandrogénie : <ul style="list-style-type: none"> . un hirsutisme, signe le plus fréquent dont la prévalence augmente à partir de la puberté . moins fréquemment une acné, évocatrice quand elle résiste aux traitements conventionnels - Des signes de virilisations : plus rares <ul style="list-style-type: none"> . une hypertrophie clitoridienne isolée . une alopecie dite « androgénique », touchant préférentiellement les golfes temporaux - Des troubles du cycle menstruel à type d'aménorrhée et spanioménorrhée primaire ou secondaire chez la femme - Une infertilité primaire ou secondaire <p>Elle pourra être diagnostiquée également dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une décompensation lors de stress intercurrent (fièvre, vomissements gravidiques...), exceptionnelle - un incidentalome surrénalien bilatéral - une enquête familiale, qui permet souvent de dépister la maladie chez les hommes et les femmes asymptomatiques

Classification des anomalies des organes génitaux selon le stade de Prader



Recommandations :

- **Objectifs principaux**

- Détecter la maladie
- Évaluer la gravité de l'état clinique chez le nouveau-né
- Confirmer le diagnostic d'HCS par déficit en 21-hydroxylase
- Mettre en route le traitement hormonal
- Faire l'annonce du diagnostic et informer le patient et/ou les parents sur la maladie (risque vital, complications et transmission) et les traitements (médical et chirurgical)
- Proposer une prise en charge psychologique du patient et des parents en fonction des besoins.
- Rectifier les éventuelles erreurs d'assignation de sexe

Informez les parents :

- ✓ sur le diagnostic et la prise en charge anténatale d'un enfant à risque de forme classique d'HCS ;
- ✓ sur le dépistage chez les frères et sœurs ;
- ✓ sur l'existence d'une association de patients.

- **Professionnels impliqués**

Pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte, gynécologue, généticien clinicien, chirurgien(ne) pédiatrique et adulte (formée à la chirurgie des organes génitaux externes), biologistes spécialisés, Psychologue, Infirmier(ère), diététicien(ne), Assistante sociale.

- Contenu de l'évaluation initiale

Le bilan initial et la prise en charge dépendent de la forme clinique (classique ou non classique) du bloc en 21-hydroxylase et donc de sa sévérité.

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

L'évaluation initiale en milieu hospitalier spécialisé comporte :

1 L'examen clinique :

► Les formes classiques

Chez le nouveau-né, l'examen :

- Évalue l'état d'hydratation et hémodynamique de l'enfant (fréquence cardiaque, temps de recoloration cutanée, tension artérielle), le poids, la mélanodermie et l'état neurologique.
- Précise l'anomalie des organes génitaux externes (cotation de Prader).
- Chez l'enfant et l'adolescent, l'examen évalue la croissance staturale et pondérale (IMC), le stade pubertaire (cotation de Tanner) et son évolution, l'aspect des organes génitaux externes, les signes cutanés d'hyperandrogénie et l'existence éventuelle d'une mélanodermie.
- Guide médecin - PNDS « Hyperplasie congénitale des surrénales»
HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Avril 2011

► Les formes non classiques

L'examen cherche des signes d'hyperandrogénie :

- Accélération de la vitesse de croissance staturale, pilosité pubienne précoce chez l'enfant et l'adolescent ; hirsutisme, acné, aménorrhée (primaire, secondaire) ou troubles du cycle menstruel

chez l'adolescente et présence d'une infertilité chez la femme.

2 Les examens paracliniques :

► Les formes classiques

Au diagnostic, le bilan sanguin a pour but d'établir en urgence le diagnostic de syndrome de perte de sel (association hyponatrémie à natriurèse conservée, hyperkaliémie à kaliurèse basse et acidose) afin de débiter le plus rapidement possible le traitement. Le taux élevé de la 17-hydroxyprogesterone sérique confirme le diagnostic. Le test de stimulation à l'ACTH est inutile, le taux de base du métabolite en amont du bloc enzymatique étant suffisant pour faire le diagnostic.

Les dosages de $\Delta 4$ -androstènedione et de testostérone sont également informatifs et sont corrélés à l'élévation de la 17-hydroxyprogesterone.

La synthèse d'aldostérone étant contrôlée par le système rénine-angiotensine, la rénine ou l'activité rénine plasmatique, marqueur indirect de la déplétion sodée, est élevée en cas de perte de sel.

Elle est beaucoup plus informative que le taux d'aldostérone.

L'échographie surrénalienne n'est pas nécessaire pour le diagnostic.

L'échographie pelvienne et la génitographie peuvent être utiles pour préciser la sévérité de la malformation des organes génitaux.

L'échographie pelvienne et le caryotype (ou la recherche du gène SRY) sont souvent prescrits en première intention devant un nouveau-né présentant une anomalie des organes génitaux externes.

L'étude en biologie moléculaire du gène CYP21A2 du patient permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène (relation génotype-phénotype). L'étude

génétiq ue familiale (2 parents, frères et sœurs) est aussi proposée. Ces études doivent être envisagées rapidement après le début de la prise en charge.

Adaptation du traitement. « carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale »

► Traitement en cas de stress

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

On considère comme un stress : une fièvre ($T \geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$), une infection, des vomissements répétés, une diarrhée, des accidents (fracture), une intervention chirurgicale, un accouchement, une extraction dentaire, la vaccination chez l'enfant, etc.

Les doses d'hydrocortisone doivent être doublées ou triplées et données en 2 ou 3 prises. Il ne semble pas nécessaire de doubler les doses d'hydrocortisone en cas d'effort intellectuel, ni lors de la pratique sportive courante. La dose de 9-alpha-fludrocortisone ne doit pas être augmentée en l'absence de décompensation hydroélectrolytique.

► Traitement en cas de décompensation, dans les formes classiques

Une décompensation doit être suspectée devant l'apparition de certains signes : fatigabilité, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, pâleur, sueurs.

Dans ce cas, il est nécessaire de doubler ou tripler les doses habituelles d'hydrocortisone.

En l'absence d'amélioration rapide au bout de quelques heures ou face à l'apparition de signes de gravité (fatigabilité intense gênant

le moindre effort, vomissements incoercibles, impossibilité de prendre le médicament par voie orale, perte de poids brutale traduisant une déshydratation, malaises avec hypoglycémie), le patient doit consulter un médecin en urgence.

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

Chez l'enfant : 2 mg/kg toutes les 6 à 8 heures en IM ou toutes les 4 à 6 heures en IV.

Chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg toutes les 6 heures en IM ou 50 mg toutes les 4 heures en IV.

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

Dans tous les cas, proposer au patient, s'il est conscient, du sucre par voie orale.

En cas de non-amélioration clinique faisant suspecter une insuffisance surrénalienne aiguë, le patient doit être hospitalisé en urgence pour une réhydratation IV et traitement hormonal par voie parentérale.

► Traitement en cas de chirurgie (anesthésie)

Dans les formes classiques, le traitement doit être adapté en pré, per et post-opératoire. Pour l'adaptation du traitement, l'équipe médicale prenant en charge le patient en périopératoire peut se mettre en relation avec le médecin référent du centre de référence/compétence.

Dans les formes non classiques traitées, il n'y a pas de consensus des professionnels sur le doublement ou non des doses d'hydrocortisone en cas d'intervention chirurgicale.

Alternatives thérapeutiques, dans les formes classiques

Dans certains cas d'équilibre hormonal difficile à obtenir chez l'adolescent en fin de croissance et chez l'adulte, le traitement par prednisolone³ ou dexaméthasone, en remplacement de l'hydrocortisone, peut être proposé.

Ce traitement est donné en une prise orale à la dose de 2 à 4 mg/m²/j pour la prednisolone et 0,25 à 0,375 mg/m²/j pour la dexaméthasone, en surveillant attentivement le poids et la tension artérielle. Ces traitements à action plus longue, et plus freinateurs, ne doivent pas être utilisés chez l'enfant mais seulement chez l'adolescent en fin de croissance en raison du risque d'altération de la croissance staturale et de leurs effets secondaires vasculaires, métaboliques et osseux.

- **Prise en charge chirurgicale**

Elle s'adresse aux enfants de sexe féminin présentant une virilisation des organes génitaux externes.

1 Environnement

Cette chirurgie ne peut être envisagée que dans une structure hospitalière disposant d'un service d'endocrinologie pédiatrique, d'un service d'anesthésie-réanimation pédiatrique et d'un service de chirurgie uro-génitale pédiatrique. L'indication de la chirurgie est posée par le chirurgien pédiatrique formé à la chirurgie des anomalies du développement sexe.

2 Calendrier chirurgical

Les chirurgiens français opèrent les petites filles lorsque la situation métabolique et endocrinienne est stable, le plus souvent dans les premiers mois de vie. Les raisons essentielles de ce choix d'âge sont la disponibilité des tissus génitaux lorsque la

réparation est faite précocement dans son intégralité et la minimisation des conséquences psychologiques pour l'enfant et son entourage.

3 Évaluation anatomique

Les patientes atteintes d'HCS sont caractérisées par une confluence anormale entre le vagin et la paroi postérieure de l'urètre, par un développement anormal du bourgeon génital et par une scrotalisation variable des grandes lèvres. Le niveau de confluence est variable et définit en grande partie la sévérité de l'anomalie. Plus la confluence est haute, plus l'anomalie est sévère, plus la réparation est difficile.

Pour évaluer ce niveau de confluence et donc pour choisir le procédé chirurgical le plus adapté, il convient sous anesthésie générale de procéder à une génitographie ou une génitoscopie au mieux juste avant le geste chirurgical.

L'échographie pelvienne et éventuellement l'IRM peuvent avoir un intérêt dans la définition anatomique de cette anomalie.

4 Préparation à la chirurgie

La préparation à la chirurgie est indispensable puisque l'acte chirurgical représente un stress important qui nécessite un protocole hormonal périopératoire spécifique établi par les endocrinologues du centre de référence ou de compétence et les anesthésistes

Les patientes et leurs parents doivent être accompagnés psychologiquement dans ce projet chirurgical.

5 Le geste chirurgical

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

L'ouverture de la cavité vaginale au plancher pelvien (vaginoplastie) qui représente la partie la plus difficile, en particulier dans les formes à confluence haute ; si besoin, la réduction de la taille du clitoris avec préservation de sa vascularisation et de son innervation ; la périnéoplastie qui consiste à reconstruire quand cela est possible les petites lèvres, les marges de l'introïtus vaginal, et à abaisser les grandes lèvres souvent de volume important.

6 Période postopératoire

Cette chirurgie nécessite une hospitalisation en service de chirurgie pédiatrique pendant environ une semaine durant laquelle la surveillance hormonale et métabolique est poursuivie et des soins locaux périnéaux sont assurés par une équipe d'infirmières spécialisée à la chirurgie du périnée.

La réalisation de dilatations vaginales en période postopératoire est déconseillée chez l'enfant.

7 Suivi

La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée (1 et 3 mois après la chirurgie).

Au moment et après la période pubertaire, il est nécessaire de juger de la qualité de la reconstruction et surtout de l'introïtus vaginal, après en avoir discuté avec la patiente. Ceci est évalué le plus souvent sous anesthésie générale avec si nécessaire une plastie de l'introïtus nécessitant quelques jours d'hospitalisation et des soins périnéaux.

Le suivi chirurgical doit être mené de façon conjointe avec les endocrinologues (pédiatre puis adulte), les gynécologues formés à la gynécologie de l'adolescente et les psychologues spécifiquement formés à la prise en charge des patients avec des

anomalies du développement sexuel. À la puberté, il peut être nécessaire en cas de sténose de l'introitus de réaliser un nouveau geste chirurgical ou des dilatations vaginales.

- Prise en charge psychologique

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

- Autres traitements non spécifiques

1 À l'âge pédiatrique

Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.

Traitement d'une éventuelle puberté précoce centrale.

Prise en charge de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné).

Vitamine D en prévention d'une carence.

2 À l'adolescence

Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.

Prise en charge de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné).

Vitamine D en prévention d'une carence.

Prise en charge des troubles des règles.

Contraception.

3 À l'âge adulte

Prise en charge symptomatique de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné).

Prise en charge des troubles des règles.

Contraception.

Prise en charge du désir de grossesse et/ou de l'infertilité.

Prise en charge de la grossesse.

Vitamine D en prévention de l'ostéoporose.

Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.

- Information et éducation des patients et des parents

Les parents doivent être informés par un médecin endocrinologue sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future, sa physiopathologie, le traitement : ses modalités, ses effets indésirables potentiels, le dépistage des complications éventuelles à court et long terme, la prévention de la surcharge pondérale. Ces informations seront reprises lors des consultations ultérieures.

Les parents sont formés par l'équipe médicale et paramédicale sur la variation des doses en cas de stress (cf. supra) et l'administration de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intramusculaire.

La transmission génétique de la maladie doit être expliquée aux parents ainsi que l'intérêt de l'étude du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2) chez l'enfant et dans sa famille. Ils sont informés de la possibilité d'un diagnostic et d'une prise en charge en anténatal pour les prochaines grossesses.

Ces informations doivent également être données à l'enfant quand il est en âge de les comprendre et doivent être réexpliquées lorsque le patient a atteint l'âge adulte.

Une carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien⁴ est délivrée en expliquant aux parents qu'elle doit être rapidement disponible auprès de l'enfant.

Un projet d'accueil individualisé (PAI) médical est élaboré avec la structure de garde de l'enfant ou le médecin scolaire dans l'établissement scolaire.

- Suivi

1 Objectifs

Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant en fonction de la clinique et de la biologie.

Vérifier l'observance, prévenir les décompensations aiguës.

Prévenir, dépister les complications et les traiter.

Informier et former les parents et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.

Expliciter les résultats d'analyse moléculaire.

Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique (psychologue), les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles

Proposer un suivi psychologique.

Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

2 Professionnels impliqués

Pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte, gynécologue pédiatrique et adulte, généticien clinicien, chirurgien pédiatrique et adulte (formé à la chirurgie des organes génitaux externes).

Médecin traitant. Psychologue. Infirmier(ère), diététicien(ne).

Assistante sociale. Personnel médical et paramédical des centres de PMI. Médecin scolaire.

Selon besoin : obstétricien, rhumatologue, psychiatre, dermatologue, cardiologue.

3 Rythme de suivi

Pour les patients présentant une forme classique, le suivi doit être fait dans un centre de référence/compétence dans la mesure du possible. Sinon, une consultation au moins annuelle doit être réalisée dans un centre de référence/compétence.

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

Le suivi doit être régulier, mensuel en période néonatale, tous les 2-4 mois chez le nourrisson, tous les 3-6 mois chez l'enfant et l'adolescent et tous les 6-12 mois chez l'adulte.

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

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

- Objectifs du traitement hormonal

Les objectifs du traitement sont de compenser l'insuffisance hormonale, de prévenir l'insuffisance surrénalienne aiguë, l'hypertension artérielle et les complications métaboliques, de permettre une croissance et une puberté normales, une taille adulte correcte. Il doit aussi permettre une fertilité normale, une sexualité satisfaisante ainsi qu'une qualité de vie et une estime de soi satisfaisantes. L'ajustement du traitement doit se faire selon une évaluation globale du patient (clinique et biologique).

L'équilibre hormonal optimal est difficile à définir car il n'existe pas de données de la littérature assez claires et unanimes concernant les valeurs hormonales à obtenir sous traitement et par ailleurs les différentes techniques de dosages rendent les résultats peu comparables.

La 17-hydroxyprogestérone seule n'est pas un bon marqueur car son taux varie en fonction de l'âge du patient, de l'heure à laquelle le dosage est fait et surtout de l'intervalle entre ce dernier et la prise de l'hydrocortisone.

Le contrôle hormonal doit être fait sur les dosages de 17-hydroxyprogestérone, Δ 4-androstènedione, testostérone et rénine en cas de perte de sel. Le bilan doit être fait au mieux le matin avant la prise du traitement.

D'après l'expérience des experts, un enfant prépubère ayant des taux de 17-hydroxyprogestérone > 20 ng/ml (60,6 nmol/l) et de Δ 4-androstènedione > 1 ng/ml est insuffisamment traité par hydrocortisone.

Pour l'enfant pubère et l'adulte, les valeurs de Δ 4-androstènedione et de testostérone en regard d'une 17-hydroxyprogestérone modérément élevée doivent rester dans les normales du laboratoire (plutôt à la limite supérieure). Par contre des valeurs inférieures aux normes signifient un surdosage en hydrocortisone.

Le taux de rénine doit rester dans les normes (entre la moyenne et la limite supérieure) selon l'âge. La suppression de la rénine est un signe de surdosage et nécessite de diminuer la dose de 9-alpha-fludrocortisone

Prise en charge des pathologies/complications associées

1 Prise en charge de la croissance

L'excès d'androgènes surrénaliens par insuffisance thérapeutique entraîne une accélération de la maturation osseuse, une fusion précoce des cartilages de conjugaison et une taille adulte inférieure à celle attendue soit inférieure de 1,4 DS par rapport à

la population générale et de 1,2 DS par rapport à la taille cible parentale. À l'inverse, un surdosage en hydrocortisone entraîne un ralentissement de la croissance et une surcharge pondérale. L'amélioration du pronostic de taille des enfants dans cette maladie nécessite donc un diagnostic précoce, et l'obtention d'un bon équilibre thérapeutique avec des doses substitutives optimales.

Prise en charge d'une anomalie de la croissance

Mesure de la taille et du poids à chaque visite.

Rechercher les signes d'hyperandrogénie, de puberté précoce.

Surveiller l'âge osseux par une radiographie de la main et du poignet afin de dépister une avance de maturation osseuse.

Optimiser le traitement pour éviter le surdosage ou le sous-dosage en hydrocortisone.

Traiter les pubertés précoces centrales par un analogue de la LHRH.

Traitement par hormone de croissance à discuter avec les médecins endocrinologues pédiatres du centre de référence ou de compétence (hors AMM).

2 Prise en charge de la puberté

Le début de la puberté et les premières règles surviennent en général à un âge normal chez les patients atteints de forme classique et traités. Cependant, en cas d'hyperandrogénie mal contrôlée, le déclenchement de la puberté peut se faire précocement. Dans les formes non classiques, la pubarche et/ou la puberté précoce, les troubles des règles peuvent être les signes révélateurs de la maladie.

La période pubertaire dans les formes précoces traitées s'accompagne souvent d'une prise de poids importante. Comme

dans toutes les pathologies chroniques, un défaut de compliance est fréquent et responsable d'une hyperandrogénie biologique et clinique avec hirsutisme, acné et troubles des règles et potentiellement d'une croissance pubertaire insuffisante.

Pendant la puberté, une prise en charge multidisciplinaire, en particulier pour les jeunes filles, est indispensable, avec des consultations avec un gynécologue ayant l'expérience des adolescentes, un psychologue et un suivi chirurgical.

La transition vers la prise en charge en médecine adulte sera d'autant plus facile que les patients sont bien informés et pris en charge de manière multidisciplinaire.

Prise en charge d'une anomalie pubertaire

Surveiller le développement pubertaire, dépister les signes de puberté précoce (informer les parents des premiers signes pubertaires), rechercher des signes d'hyperandrogénie.

Surveillance de l'évolution de la maturation osseuse. éducation du patient : évaluer les connaissances sur la maladie ; réexpliquer la maladie, en particulier aux adolescentes, les anomalies des organes génitaux externes, la chirurgie néonatale, la normalité des organes génitaux internes, l'intérêt d'un traitement médical bien pris, son adaptation en cas de stress et les conséquences d'un défaut de compliance en particulier sur l'évolution pubertaire et staturale, le risque d'hyperandrogénie, de développement d'inclusion testiculaire, et la fertilité. La transmission du déficit en 21-hydroxylase et la possibilité de diagnostic anténatal peuvent également être abordées Consultation avec un gynécologue ayant l'expérience des adolescentes pour évaluer l'aspect et la fonctionnalité des organes génitaux, traiter les troubles des règles éventuels et proposer une contraception si nécessaire.

Consultation avec un chirurgien pédiatre, ayant l'expérience de la chirurgie des anomalies du développement sexuel, pour apprécier la qualité de la reconstruction en particulier de l'introitus vaginal. Cette consultation permet de discuter conjointement avec la patiente, voire aussi la gynécologue, l'indication d'une intervention chirurgicale en cas d'une hypertrophie clitoridienne persistante, un clitoris mal positionné ou une sténose de l'orifice vaginal.

Consultation avec un(e) psychologue spécialisé(e).

Réaliser en cas de puberté précoce : test au LHRH, dosage œstradiol et testostérone, âge osseux, échographie pelvienne chez la fille.

Traitement par analogues de la LHRH en cas de puberté précoce centrale.

Palper les testicules (recherche d'inclusions testiculaires).

Réaliser une échographie testiculaire en cas d'inclusion testiculaire et de manière systématique en début et fin de puberté.

Évaluer la fonction testiculaire (dosage inhibine B, FSH, LH, testostérone voire spermogramme) en fin de puberté.

En cas de troubles des règles : dosages de FSH, LH, œstradiol, progestérone, 17-

hydroxyprogestérone, Δ 4-androstènedione, testostérone, SDHA, prolactine, échographie pelvienne.

3 Fertilité féminine

La fertilité chez les femmes présentant une forme classique est retrouvée diminuée dans toutes les études, surtout chez les femmes présentant une forme avec perte de sel. Le taux de fertilité rapporté dans les formes classiques a été évalué entre 6

et 60 %. Ceci semble être la conséquence de facteurs mécaniques, hormonaux, psychologiques et sexuels. Les roubles du cycle et les signes cliniques d'hyperandrogénie sont fréquents, en rapport avec un mauvais équilibre thérapeutique le plus souvent.

Les taux de grossesses sont normaux chez la majorité des patientes porteuses d'une forme non classique de bloc en 21-hydroxylase non classique correctement traitée mais le risque de fausse couche spontanée est significativement plus important en l'absence de traitement par hydrocortisone. La prise en charge de l'infertilité se fera au sein d'un centre de référence ou de compétence par une équipe multidisciplinaire associant endocrinologue adulte, gynécologue et si nécessaire un chirurgien expérimenté dans les anomalies du développement sexuel.

Prise en charge de la fertilité féminine

Consultation avec un endocrinologue adulte et gynécologue du centre de référence ou de compétence.

Proposer une consultation avec un chirurgien expérimenté dans les anomalies du développement sexuel pour les patientes ayant eu une chirurgie des organes génitaux externes.

Expliquer l'importance du contrôle hormonal de la surrénale par le traitement et de l'observance du traitement dans l'équilibre de l'axe gonadotrope et la fertilité.

Réaliser un conseil génétique avant la prise en charge de la fertilité. Une évaluation du conjoint est recommandée si la patiente est porteuse d'une mutation sévère.

Rechercher des signes d'hyperandrogénie (anomalies du cycle menstruel, hirsutisme).

Vérifier l'équilibre hormonal en début de cycle (J2-J4), ou à n'importe quel moment en cas d'aménorrhée, dans tous les cas à distance de la prise d'un traitement œstroprogestatif, par le dosage de : stradiol, testostérone, $\Delta 4$ -androstènedione, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, FSH, LH, prolactine.

Réaliser une échographie pelvienne à la recherche d'ovaires de type polykystique (en faveur d'une dystrophie ovarienne associant dysovulation chronique, hyperandrogénie et insulino-résistance).

Améliorer l'équilibre thérapeutique en cas de troubles du cycle ou d'hirsutisme.

Évaluer la réserve ovarienne par le dosage de l'hormone antimüllérienne.

Contrôler des taux préconceptionnels de progestérone et de 17-hydroxyprogestérone en phase folliculaire en augmentant, si besoin, les doses de glucocorticoïdes.

En cas d'échec du traitement par hydrocortisone seule, un traitement par citrate de clomiphène est indiqué.

En cas d'échec du traitement par citrate de clomiphène, une procréation médicalement assistée peut être proposée et réalisée dans un centre autorisé par un praticien agréé en lien avec un endocrinologue adulte d'un centre de compétence ou de référence.

4 Fertilité masculine

La fertilité des patients atteints d'une forme classique peut être altérée par l'insuffisance gonadotrope induite par l'équilibre hormonal insuffisant (responsable d'une altération de la spermatogenèse) et par la présence d'inclusion testiculaire de

tissu surrénalien. La prévalence exacte des inclusions (entre 40 et 95 %) et leur impact sur la fertilité restent discutés. Leur présence semble être en rapport avec un équilibre hormonal insuffisant ; néanmoins le mauvais contrôle de la maladie ne semble pas en être la seule cause.

Prise en charge de la fertilité masculine

Consultation avec un endocrinologue adulte du centre de référence ou de compétence.

Expliquer l'importance du contrôle hormonal de la surrénale par le traitement et de l'observance du traitement dans l'équilibre de l'axe gonadotrope, le développement des inclusions testiculaires et la fertilité.

Réaliser un conseil génétique avant la prise en charge en fertilité. Une évaluation de la conjointe est nécessaire.

Rechercher à l'examen clinique des inclusions testiculaires.

Vérifier l'équilibre hormonal par le dosage de : testostérone, $\Delta 4$ -androstènedione, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, FSH, LH, inhibine B.

Réaliser une échographie testiculaire à la recherche d'inclusions testiculaires.

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

En cas d'inclusions testiculaires : le traitement repose sur la majoration du traitement par glucocorticoïdes.

La chirurgie a été proposée pour les patients ne répondant pas au traitement, mais cette indication est à discuter avec l'endocrinologue et le chirurgien du centre de référence ou de compétence.

Proposer une cryopréservation de sperme chez tous les patients présentant une forme classique en raison du taux élevé d'oligospermie.

- **Diagnostic anténatal**

1 Objectifs

Dépister les fœtus atteints de formes classiques.

Discuter le traitement anténatal en cas de fœtus féminin atteint d'une forme classique pour prévenir la virilisation. Prévoir une prise en charge néonatale adaptée et précoce en cas de fœtus atteint d'une forme classique.

2 Professionnels impliqués

Pédiatre endocrinologue en charge du premier enfant atteint.

Endocrinologue adulte.

Généticien clinicien.

Cytogénéticien spécialisé, biologistes spécialisés (caryotype fœtal, biologie moléculaire).

Psychologue ayant l'expérience du diagnostic anténatal.

Infirmier(ère).

Gynécologue-obstétricien.

3 Indications du diagnostic anténatal

Avant toute grossesse comprenant un risque de donner naissance à un nouveau-né atteint d'une forme classique, il est indispensable de proposer un génotypage aux deux parents.

Le dépistage des parents est indiqué chez le conjoint quand l'un des deux parents est porteur d'une mutation sévère, soit atteint d'une forme classique, soit d'une forme non classique avec la présence d'une mutation sévère (hétérozygote composite) ; chez les couples ayant un enfant porteur d'une forme classique

En cas de grossesse à risque (une mutation sévère chez chacun des parents), un traitement de la mère par la dexaméthasone pendant la grossesse peut éviter la virilisation d'un fœtus féminin atteint (s'il est débuté avant la 8e SA). Cette prescription⁶ justifie la centralisation du diagnostic prénatal, la mise en route et le suivi du traitement prénatal dans les centres de référence et de compétence en raison des effets secondaires potentiels liés au traitement (prise excessive de poids, vergetures, inconfort maternel, troubles du sommeil, hypertension artérielle).

En pratique, le diagnostic anténatal doit être proposé dès le 1er mois de grossesse dans un centre de référence/compétence en lien avec un centre de diagnostic anténatal.

Dater la grossesse par une échographie, dès le diagnostic de grossesse évoqué par la mère.

Déterminer le sexe fœtal sur sang maternel (dans un laboratoire spécialisé), dès 6 semaines d'aménorrhée.

Si le fœtus est féminin :

Possibilité de mettre en route un traitement par dexaméthasone en attendant la confirmation de l'atteinte du fœtus. Les deux parents doivent être informés des bénéfices/risques de ce traitement, des limites des connaissances sur ses éventuels effets secondaires à long terme, et de l'intérêt de suivre leur enfant, même non atteint, à long terme ; vers 11-12 SA, réaliser une

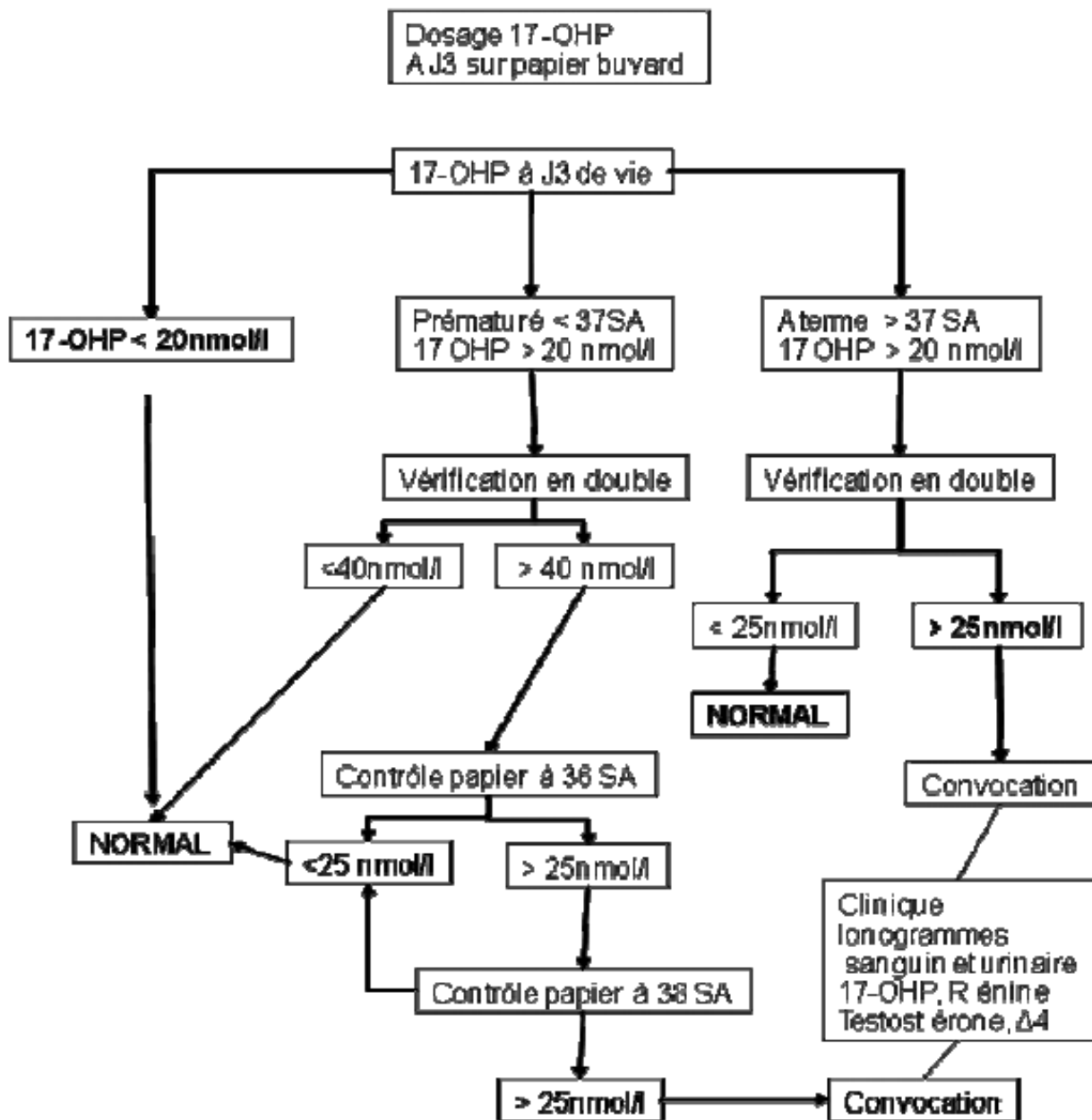
ponction de trophoblaste pour caryotype et analyse moléculaire du gène CYP21A2 ;

En cas de fœtus atteint, le maintien du traitement doit être discuté avec le pédiatre endocrinologue, le gynécologue et le biologiste moléculaire du centre de référence/ compétence.

Si le fœtus est masculin :

Discuter une amniocentèse à 16 SA (analyse moléculaire du gène CYP21A2) pour faciliter la prise en charge néonatale en cas de nourrisson atteint.

Arbre décisionnel du dépistage néonatal



❖ Protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant et l'adulte

-AVANT TRAITEMENT HORMONAL

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

TRAITEMENT URGENT

Glucocorticoïde HÉMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE injectable
(ampoule 100 mg)

Chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IVD selon
l'état clinique

Chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg/6 h en IM ou /4 h en IV

Minéralocorticoïde : désoxycortone⁸ (ampoule 10 mg) 1 injection
IM/24 heures

< 1 an : 1 mg

1 à 5 ans : 2 mg

6 à 10 ans : 3 mg

> 10 ans : 4 mg

Réhydratation parentérale :

– G5 % ou G10 % si hypoglycémies persistantes :

– NaCl 10–15 mEq/kg/j (maximum 408 mEq/j = 24g) (Na 1 g =
17 mEq)

– PAS DE KCl

Nouveau-né : 150–180 ml/kg/j

Enfant : 2,5–3 l/m²

Adulte : en fonction de l'état hémodynamique

Si hyperkaliémie > 7 mmol/l et anomalies électrocardiographiques:

*POLYSTYRÈNE SULFONATE DE SODIUM (Kayexalate) 1 g/kg per os

* SALBUTAMOL dose de charge de 5 µg/kg sur 20 minutes

(1 amp = 5 ml = 500 µg)

*BICARBONATE DE SODIUM isotonique 14 % 1 à 3 mEq/kg si pH
acide.

Remplissage au Plasmion ou au sérum physiologique si collapsus

(10–20 ml/kg)

Surveillance :

Scope ,Tension artérielle, fréquence cardiaque, dextros, diurèse, poids, conscience , Ionogramme sanguin et calcémie toutes les 6 heures au début, natriurèse , ECG (ondes T)

Attention : augmentation de la natrémie de 1 mEq/kg/h maximum

Protocole de prise en charge en vue d'une chirurgie

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

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

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

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

hémisuccinate d'hydrocortisone :

* chez l'enfant : 2 m

g/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h enIV

*chez l'adulte : 25 mg/6 h en IM ou /4 h en IV

si déficit en minéralocorticoïde :

Continuer l'acétate de désoxycortone à la même dose que la veille en l'adaptant à la clinique (poids, tension artérielle) et au ionogramme sanguin.

Après la reprise du transit et/ou de l'alimentation, reprendre le

traitement par voie orale par :

hydrocortisone : dose double ou triple de la posologie habituelle, répartie en 2 ou 3 prises, puis diminution progressive avec retour au traitement habituel en 2 à 6 jours

si déficit en minéralocorticoïde : 9-alpha-fludrocortisone à la dose habituelle

assurer un apport hydroélectrolytique et glucidique adapté.

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

hémisuccinate d'hydrocortisone :

*Chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV

*chez l'adulte : 100 mg/4 h en IV ou /6 h en IM

À renouveler si le jeûne se poursuit, puis reprendre les doses habituelles d'hydrocortisone per os

Ne pas modifier les doses de 9-alpha-fludrocortisone.

3. En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale.

doubler les doses d'hydrocortisone la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie, la voie injectable ne devant être utilisée qu'en cas de troubles digestifs.

V. CONCLUSION

L'insuffisance surrénale est une pathologie classiquement rare, du point de vue épidémiologique (1 / 10 000 habitants) ce qui a été démontré dans notre étude étalant sur une durée de 1 an où on a trouvé 4 cas qui ont été hospitalisé a notre niveau.

C'est une pathologie qui est grave en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui peut survenir à tout moment de l'évolution. Elle est létale en l'absence d'un traitement rapide et adapté.

Les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale s'expliquent par le rôle des différentes hormones normalement produites par le cortex surrénalien.

Le diagnostic repose sur une élévation de la 17-hydroxyprogestérone sérique (sans ou avec stimulation par l'ACTH). L'étude en biologie moléculaire du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2), gène situé sur le bras court du chromosome 6, permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène.

Le traitement de l'HCS comprend une hormonothérapie substitutive à vie par hydrocortisone, associée éventuellement à la fludrocortisone (en cas de syndrome de perte de sel), et une chirurgie réparatrice des organes génitaux externes chez la fille en cas de virilisation (génitoplastie).

Et enfin on a pu mettre les points essentiel en matière de diagnostic, de soins, de prise en charge et de dépistage néonatal afin d'expliciter pour les professionnels de santé susceptibles de prendre en charge ces patients, la prise en charge optimale et le

parcours de soins des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.

Bibliographie :

–D. Samara–Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine.

Blocs enzymatiques précoces de la surrénale.

EMC ;endocrinologie–nutrition [10–015–B–20].

–M. G. Forest, V. tardy, M. nicolino, M. david, Y. morel:

21–hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular

biology in the understanding and management of the disease. Ann.

endocrinol,

2005; 66, 3: 225–232

–Amri F, Ntroudi, S.Fejji.

Hyperplasie congénitale des surrénales: aspects épidémiologiques et évolutifs.

Revue.Maghreb.Ped, 1997.II (5)

–Melvin M.

Further studies on the treatment of CAH with cortisone.Effect of cortisone and

compound β in infants with disturbed electrolyte metabolism.Pediatric .1998,

102

–Anthony J, Swerdlaw D.

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

pedia,

1998, 133(4)

–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)

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

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

Endocrino l. Metab. 2001, 86(1)

–**Hans H, Rivkees S, Cowley D et Al**

Home monitoring of 17OHP levels in congenital adrenal hyperplasia with filter

paper blood samples.

J. Pediatr. 1999, 134(2)

–**Meer A. Duprey J. Fiet P et Coll.**

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

tardive Presse. Med 1994, 23, 1339–43.

–**M.–B. Galand–Portier, F. Kuttenn**

Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par déficit partiel en

21–hydroxylase. EMC Endocrinologie–Nutrition

[10–015–B–25] Doi : 10.1016/S1155–1941(07)44867–3_De_Crecchio

–**Jean–Marie Jouannic.**

Hyperplasie congénitales des surrénales : diagnostic prénatal

www.info–

congres.com/upload/pdf/v1/15/HCS%20J%20Trousseau%202006.pdf

2006

–**association surrénales**

Les glandes surrénales

asso.orpha.net/AGS/cgi–bin/les–glandes–surrenales

février 2010

–**F Netter atlas d’anatomie**

–**Antoine Lampron**

Élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans l’expression aberrante

du récepteur au peptide insulino tropique glucose–dépendant (GIP) dans les tumeurs du cortex de la glande surrénale.

Thèse 4 octobre 2009 Université de Montréal

–**Morel Y, Bertrand J, Rappaport R.**

Disorders of hormonesynthesisIn: pediatric endocrinology 1993, 181–90

– **Morel Y, Miller W.L**

clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21–hydroxylase deficiency.

Advances in Human Genetics. 1991, 20

–**Pang S.**

Congenital adrenal hyperplasia

Bail.Clinical Obst and Gynec. 1997, 11 (2)

–**Pang S.**

Congenital adrenal hyperplasia: evaluation updateEndocrinol. Clin.North. Am. 1998, 26 (4)

–**Phyllis W. Speiser, M.D., and Perrin C. White, M.D.Congenital Adrenal Hyperplasia**Engl J Med 2003;349:776–88.

–**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)

–**[Nils Krone, MD,Wellcome Trust Clinician Scientist Fellow , WiebkeArlt, MD, DSc, FRCP, Professor of Medicine, MRC Senior Clinical Fellow**

Genetics of congenital adrenal hyperplasiaBest Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 181–192

–**leuan A. Hughes**

Congenital adrenal hyperplasia: transitional careGrowth Hormone & IGF Research

14 (2004) S60–S66

Remerciement :

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre encadreur Dr. KADDOUR Abdellah, qui a su nous guider et nous aider dans ce travail avec beaucoup de tact et de gentillesse et qui nous a permis de découvrir un domaine très intéressant celui de la recherche. nos sincères gratitude pour la qualité de son enseignement, ses conseils et son intérêt incontestable qu'il porte à tous les étudiants. Qu'il trouve ici notre estime et notre profond respect. Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire

Et enfin nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribués de près ou de loin au bon déroulement de mon stage de fin d'étude