

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



# Syndrome Triple-A (A propos de 5 cas)

MEMOIRE

Présenté par:

Docteur Imane EL MAKHLOUFI

Née le 30 Avril 1985 à Fès.

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN

MEDECINE

Option :

**PEDIATRIE**

Sous la direction de :

Professeur LAKHDAR IDRISSE MOUNIA

Juin 2015

# *REMERCIEMENTS*

*Mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire et tout particulièrement à :*

***Professeur Mounia IDRISSE LAKHDAR**, notre Maître, rapporteur de ce mémoire, pour m'avoir fait confiance malgré mes connaissances modestes, pour m'avoir guidé, encouragé et conseillé....*

*Professeur Youssef BOUABDALLAH, et toute l'équipe de chirurgie pédiatrique pour leur aide, leur disponibilité et leur collaboration pour la conception de ce mémoire.*

*Tous mes chers Professeurs et Maîtres de Pédiatrie à qui je dois tous mes respects et mon éternelle reconnaissance...*

*A ma famille et mes ami(e)s, qui m'ont fait le plaisir de me soutenir lors de la réalisation de ce travail.*

# SOMMAIRE

Abréviations.....	6
Introduction .....	9
Patients et méthodes.....	11
Observations .....	14
Observation N°1.....	15
Observation N°2.....	19
Observation N°3.....	22
Observation N°4.....	25
Observation N°5.....	28
Résultats .....	31
Etude épidémiologique .....	32
Etude clinique .....	35
Etude paraclinique .....	40
Prise en charge thérapeutique .....	43
Evolution.....	44
Discussion .....	47
I- Epidémiologie .....	48
II- Physiopathologie.....	48
III- Description du syndrome triple-A .....	51
1. Alacrymie .....	51
1-1. Définition .....	51
1-2. Physiopathologie.....	52
1-3. Diagnostic positif.....	52
1-4. Diagnostic différentiel .....	53
1-5. Traitement .....	53
2. Achalasie .....	54
2-1. Définition.....	54
2-2. Physiopathologie.....	54
2-3. Diagnostic positif.....	55

2-4. Diagnostic différentiel .....	58
2-5. Traitement.....	59
3. Insuffisance surrénalienne .....	63
3-1. Définition.....	63
3-2. Diagnostic positif .....	63
3-3. Diagnostic différentiel .....	65
3-4. Traitement.....	65
3-5. Suivi clinico-biologique .....	66
IV- Atteinte neuropathique associée au syndrome Triple-A .....	67
V- Suivi pluridisciplinaire .....	72
Recommandations .....	73
Conclusion .....	76
Résumé .....	78
Figures, tableaux et annexes.....	80
Bibliographie.....	87

# ABREVIATIONS

AAAS	:	Alacramia Achalasia Adrenal Insuficiency Syndrome
AA	:	Acide Aminée
ACTH	:	AdrenoCorticoTrophin Hormone
ARNm	:	Acide Ribonucléique messagé
ATP	:	Adénosine Tri-Phosphate
CAT	:	Catalase
CD	:	Cluster of Determination
CLU	:	Cortisol Libre Urinaire
DHEA	:	Déhydroépiandrostérone
EMG	:	Electromyogramme
FG	:	Phénylalanine Glycine
HC	:	Hydrocortisone
HLA	:	Human Leucocyte Antigen
ICD	:	Intégrale de la Contraction Distale
ISA	:	Insuffisance surrénalienne Aigue
ISL	:	Insuffisance surrénalienne Lente
JOG	:	Jonction Oeso-Gastrique
kDa	:	kilo Daltons
NES	:	Nuclear Export Signal
NLS	:	Nuclear Localization Signal
NPC	:	Nuclear Pore Complex
NUP	:	Nucléoporine
POM	:	Nuclear envelope pore membrane protein
PRI	:	Pression de relaxation intégrée
PSI	:	Pound per Square Inch
ROS	:	Reactive Oxygen Species
ROT	:	Reflex Ostéo-Tendineux

SIO : Sphincter Inférieur de l'Oesophage  
SIPS : Stress Induced Premature senescence  
SNARE : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein  
REceptor  
SOD : Super Oxyde Dismutase  
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide  
VIPR1 : Vasoactive Intestinal Peptide Receptor 1  
9 $\alpha$ FC : 9-alpha-fludrocortisone.

# INTRODUCTION

Le syndrome Triple-A ou maladie d'Allgrove, décrit en 1978 par Jeremy Allgrove et al. [1], est une affection rare. Moins de deux cent cas ont été rapportés dans la littérature [2,3]. Il se manifeste dans la première décennie de vie. Certains cas d'adultes ont été rapportés. Il touche plus fréquemment les populations nord-africaines, notamment tunisiennes et algériennes.

Ce syndrome associe une insuffisance surrénalienne par résistance à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), une achalasia et une alacrymie. A ce tableau typique « AAA », se greffent des perturbations neurologiques sévères, touchant le système nerveux central, autonome et périphérique, à type d'hyperréflexie, neuropathie motrice des membres, dysarthrie, ataxie et déficit intellectuel. Ces atteintes ne sont pas contemporaines de la triade triple A, arrivant plus tardivement, mais sont invalidantes et responsables d'une diminution majeure de la qualité de vie des patients. C'est pourquoi, on qualifie parfois le syndrome de quadruple A (**A**lacrimea, **A**chalasia, **A**drenal insufficiency et **A**utonomic dysfunction). C'est une maladie génétique autosomique récessive dont le gène responsable, appelé *AAAS*, code la protéine ALADIN (pour **A**Lacrima - **A**chalasia - **a**Drenal Insufficiency - **N**eurologic disorder).

La prise en charge de ces enfants est basée sur la substitution en hormone adrénocorticotrope, et sur la cure chirurgicale de l'achalasia, associées à des mesures symptomatiques permettant d'améliorer leur qualité de vie.

L'objectif de cette étude est de mettre le point sur cette affection très rare afin de pouvoir dépister les autres anomalies dans le cadre de l'association syndromique, surtout l'insuffisance surrénalienne qui reste souvent méconnue et qui peut parfois mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant.

# **PATIENTS ET METHODES**

## **Le type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective à la fois, portant sur des enfants atteints du syndrome triple-A, diagnostiqué en unité de gastro-entérologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, durant la période allant du janvier 2010 à avril 2015.

## **Les critères d'inclusion:**

Nous avons inclus dans ce travail tous les patients qui viennent en consultation pour des vomissements chroniques et chez qui on découvre un mégaoesophage. Après avoir poussé les investigations chez ces patients on réalise qu'ils répondent tous à la triade : alacrymie, achalasie, insuffisance surrénalienne.

**Le nombre de cas :** 5 cas

**Les paramètres étudiés :**

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, niveau scolaire et socio-économique de l'enfant.
- Les antécédents personnels et familiaux
- Le motif de consultation
- La symptomatologie clinique
- Les données des examens complémentaires
- La prise en charge thérapeutique
- L'évolution clinique

Nous avons utilisé comme support les informations recueillies à partir des dossiers cliniques des enfants malades.

Tous nos malades sont gérés en ambulatoire et n'ont été hospitalisés que pour le traitement chirurgical de leurs mégaoesophage.

Pour le suivi de nos malades, et vu que leurs familles n'avaient pas de moyens pour réaliser les bilans biologiques de contrôle à chaque consultation, on a collaboré avec le laboratoire et on a convoqué les malades joignables pour la réalisation du bilan.

# OBSERVATIONS

## **OBSERVATION N°1 :**

### **Identité :**

Il s'agit de l'enfant Z. B., de sexe masculin, né le 26/07/2007, âgé au moment de sa consultation de 4 ans, originaire et habitant Fès, de moyen niveau socio-économique.

### **Antécédents :**

On note un retard des acquisitions motrices. L'enfant est suivi chez un ophtalmologue pour une xérophtalmie depuis 2 ans. Il est issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré. La mère est suivie pour un goitre sous traitement substitutif, et la sœur âgée de 13 ans est suivie pour un diabète type I.

### **Histoire clinique :**

L'enfant s'est présenté aux urgences pédiatriques dans un tableau d'état de mal convulsif secondaire à une hypoglycémie sévère à 0.22g/l qui a rapidement répondu à la correction intraveineuse avec arrêt des crises convulsives et reprise de la conscience. L'interrogatoire a révélé la notion de vomissements chroniques rebelles aux traitements antiémétiques depuis 3 ans.

### **Examen clinique :**

L'enfant est en assez bon état général, avec une insuffisance staturo-pondérale à moins une déviation standard. L'examen de la peau trouve une hyperpigmentation accentuée sur les lèvres, les organes génitaux externes et sur les mamelons ; l'enfant est généralement brun en comparaison avec le teint des parents (Figure 1).

L'examen ophtalmologique montre une insuffisance sévère en production de larme avec un test de Schirmer <4mm. L'examen neurologique est tout à fait normal. La prise de tension artérielle révèle une valeur correcte par rapport à la taille du patient.

→Le diagnostic du syndrome de triple-A a été alors suspecté devant l'alacrymie et la mélanodermie qui pourrait être en rapport avec une insuffisance surrénalienne, ainsi que les vomissements chroniques qui pourrait être en rapport avec un mégacœsophage.

**Bilans :**

Le bilan étiologique a été alors démarré dans le sens du syndrome 3A :

- Le TOGD montre un rétrécissement sévère au niveau de la région cardiaque et du SIO entraînant une dilatation de l'œsophage en amont avec stase à ce niveau (Figure 2A).
- La FOGD montre un cardia spasmodique qui ne s'ouvre qu'à la stimulation avec une dilatation exagérée de l'œsophage à sa partie distale (Figure 2B).
- La manométrie œsophagienne n'a pu être faite pour un problème technique.
- Le dosage de l'ACTH est revenu très élevé par rapport au taux de 08h00 d'une valeur de 1503.3ng/l (normale entre 5 et 50ng/l), et un taux de cortisol bas à moins 0.2µg/dl.
- L'ionogramme sanguin était sans anomalie avec une natrémie à 136mmol/l, une calcémie à 86.80mg/l et une kaliémie à 4.8mmol/l.
- L'étude génétique à la recherche du gène AAAS n'a pas été faite par manque de moyen de la famille.

**Prise en charge thérapeutique :**

Le diagnostic du syndrome triple-A a été alors retenu et le malade fut adressé en consultation d'endocrinologie pédiatrique après l'avoir mis sous Hydrocortisone. Des larmes artificielles ont été prescrites.

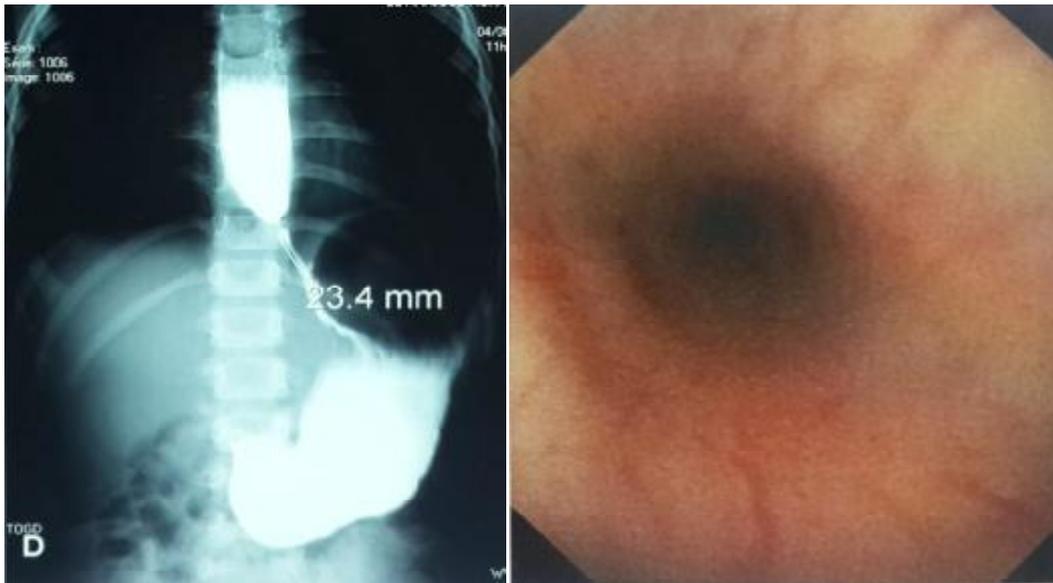
L'enfant a bénéficié d'une cure de son mégacœsophage à type de séro-myotomie selon la technique de Heller, avec des suites opératoires simples.

**Evolution :**

L'enfant est suivi tous les 3 mois au service. L'évolution clinique est très favorable avec une nette régression des vomissements. Son traitement d'Hydrocortisone est bien suivi et la mélanodermie a nettement régressé avec une reprise pondérale satisfaisante. Le taux d'ACTH est en baisse continue, ainsi le dernier taux d'ACTH est de 591 ng/l. Les ionogrammes de contrôle ne montrent aucun trouble.



**Figure 1** : Image montrant l'hyperpigmentation des lèvres avec un pansement occlusif de l'œil droit comme traitement symptomatique de la xérophtalmie.



**Figure 2** : A / TOGD montrant le mégacæsose et la sténose du bas œsophage.

B/ FOGD : mégacæsose

## **OBSERVATION N°2 :**

### **Identité :**

L'enfant A. S., de sexe féminin, née le 14/07/2003, âgée de 9 ans au moment de sa 1<sup>ère</sup> consultation chez nous. Originaire et habitant OUAZZANE, de bas niveau socio-économique.

### **Antécédents :**

L'enfant a été hospitalisée au CHP de TETOUAN à 4 reprises pour une même symptomatologie faite de crises convulsives dans un contexte d'hypoglycémie avec déshydratation, dont la première remonte à l'âge de 4 ans et la dernière hospitalisation remonte à l'âge de 8 ans.

Dans ses antécédents familiaux, on note une sœur décédée à l'âge de 5 ans et demi dans un contexte d'état de mal convulsif. L'interrogatoire révèle la notion d'alacrymie et d'hyperpigmentation chez cette sœur qui serait probablement décédée par insuffisance surrénalienne.

### **Histoire clinique :**

Elle vient en consultation de gastro-entérologie pédiatrique en accusant une dysphagie aux solides et occasionnellement aux liquides associée à des vomissements post-prandiaux installés depuis 4 ans.

### **Examen clinique :**

Son examen clinique révèle un retard staturo-pondéral à moins 3 déviations standards, avec une hyperpigmentation de la peau (en périorbitaire, les mamelons, la région ombilicale et la face dorsale des mains) (Figure 3 A, B, C et D) et des larmes presque absentes. La tension artérielle est normale. L'examen neurologique est sans anomalies ainsi que le reste de l'examen somatique.

### **Bilans :**

- Un TOGD a été alors demandé objectivant une sténose régulière en queue de radis du bas œsophage avec dilatation en amont (Figure 4A).
- La FOGD trouve un cardia hypertonique s'ouvrant difficilement à la stimulation avec stase alimentaire en amont et gastrite pétychiale (Figure 4B).
- La manométrie œsophagienne a été indiquée mais non faite par manque de moyen technique.
- Un bilan étiologique dans le sens du syndrome triple-A a montré un taux d'ACTH à 959.8ng/l.
- La glycémie = 0.94g/l, la natrémie = 129mmol/l, la kaliémie = 5.2mmol/l, la calcémie = 86mg/l.
- Le test de Schirmer est positif.
- L'étude génétique à la recherche du gène AAAS n'a pas été réalisée par manque des moyens de la famille.

**Prise en charge thérapeutique :**

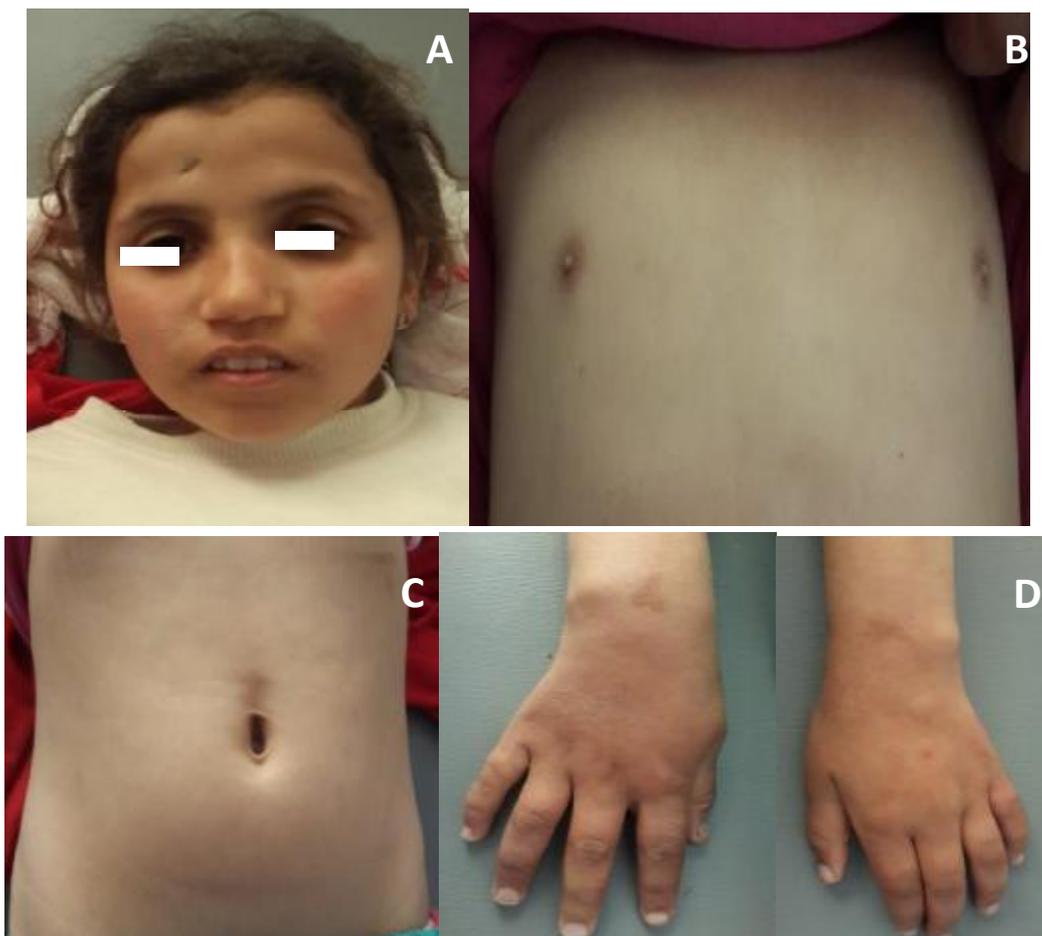
La patiente a été mise sous Hydrocortisone à la dose de 15mg/m<sup>2</sup>/j avec des larmes artificielles. La cure chirurgicale est programmée.

**Evolution :**

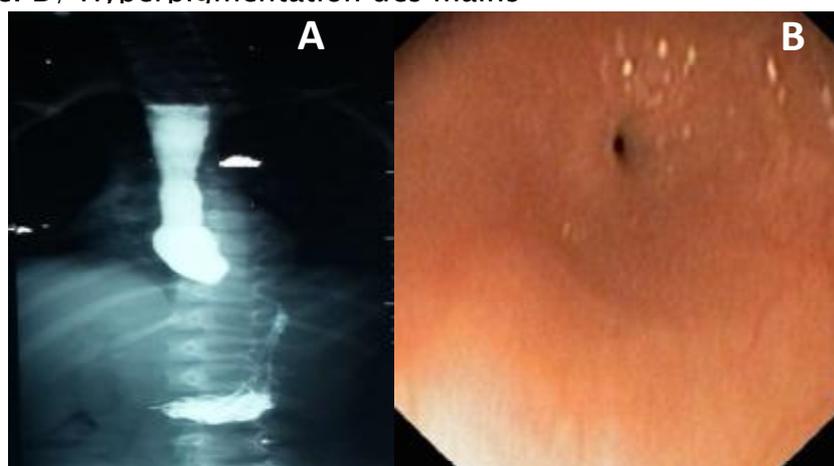
Depuis la mise sous traitement d'Hydrocortisone, l'enfant a présenté une seule crise convulsive hypoglycémique en rapport avec la mauvaise observance thérapeutique, jugulée par le resucrage et l'injection intraveineuse d'hémisuccinate d'hydrocortisone. La mélanodermie semble régresser et la patiente se plaint toujours de vomissements et de dysphagie aux solides puisque le traitement chirurgical du mégaoesophage n'a pas été encore réalisé.

L'ACTH de contrôle est à 68.3 ng/l.

Les ionogrammes de contrôle sont corrects.



**Figure 3 :** A/ Image de l'enfant montrant l'hyperpigmentation périorbitaire avec une cicatrice frontale en rapport avec une chute secondaire à l'hypoglycémie. B/ Hyperpigmentation des mamelons. C/ Hyperpigmentation ombilicale et péri-ombilicale. D/ Hyperpigmentation des mains



**Figure 4 :** A/ TOGD : mégaoesophage avec sténose du bas œsophage. B/ FOGD : cardia très serré avec dilatation de l'œsophage en amont.

## OBSERVATION N°3 :

### Identité :

Il s'agit de l'enfant M. M., de sexe masculin, né le 08/04/2009, âgé au moment de sa consultation de 15 mois. Originaire et habitant AKNOUL. Issu d'une famille de bas niveau socio-économique.

### Antécédents :

Dans ses antécédents on note aucun événement pathologique particulier ni notion de consanguinité des parents.

### Histoire clinique :

Depuis l'âge de 6 mois, où l'enfant a commencé sa diversification alimentaire, la mère rapporte une dysphagie aux solides et occasionnellement aux liquides associée à des vomissements alimentaires. La famille a consulté à l'âge de 15 mois pour cette symptomatologie, le médecin a constaté alors l'hyperpigmentation sur les lèvres et l'a pris pour une cyanose. L'examen clinique était sans particularité, notamment une  $SaO_2=96\%$ , une TA= 10/06 (normale) et une auscultation cardiaque sans anomalie. Ce médecin a réalisé alors des examens pour explorer les troubles digestifs en réalisant un TOGD révélant une importante dilatation œsophagienne en amont d'une sténose régulière centrée du bas œsophage avec stase (Figure 6A). Le cardia était hypertonique et difficilement franchissable par le fibroscope pédiatrique, avec une importante dilatation en amont (Figure 6B). On a réalisé même une échocardiographie chez cet enfant qui est revenue normale.

L'enfant a bénéficié alors d'une cure chirurgicale de son mégaoesophage par myotomie extra-muqueuse avec des suites post-opératoires simples

Deux ans plus tard l'enfant est réadmis aux urgences pédiatriques dans un tableau de déshydratation sévère avec hypoglycémie.

### **Examen clinique :**

L'examen à ce moment objective une hyperpigmentation de la peau (Figure 5) avec absence de production de larmes aux moments des pleurs. L'examen neurologique est sans particularité ainsi que le reste de l'examen somatique.

### **Bilans :**

- Le test de Schirmer confirme l'alacrymie.
- Le taux d'ACTH est revenu élevé à 1230ng/l, avec un ionogramme sanguin perturbé :  $\text{Na}^+ = 122\text{mmol/l}$ ,  $\text{K}^+ = 5.8\text{mmol/l}$ ,  $\text{Ca}^{2+} = 78\text{mg/l}$  et une glycémie à 0.51g/l.

### **Prise en charge thérapeutique :**

Un traitement à base d'Hydrocortisone a été instauré après réhydratation et correction des troubles électrolytiques. Des larmes artificielles sont également prescrites.

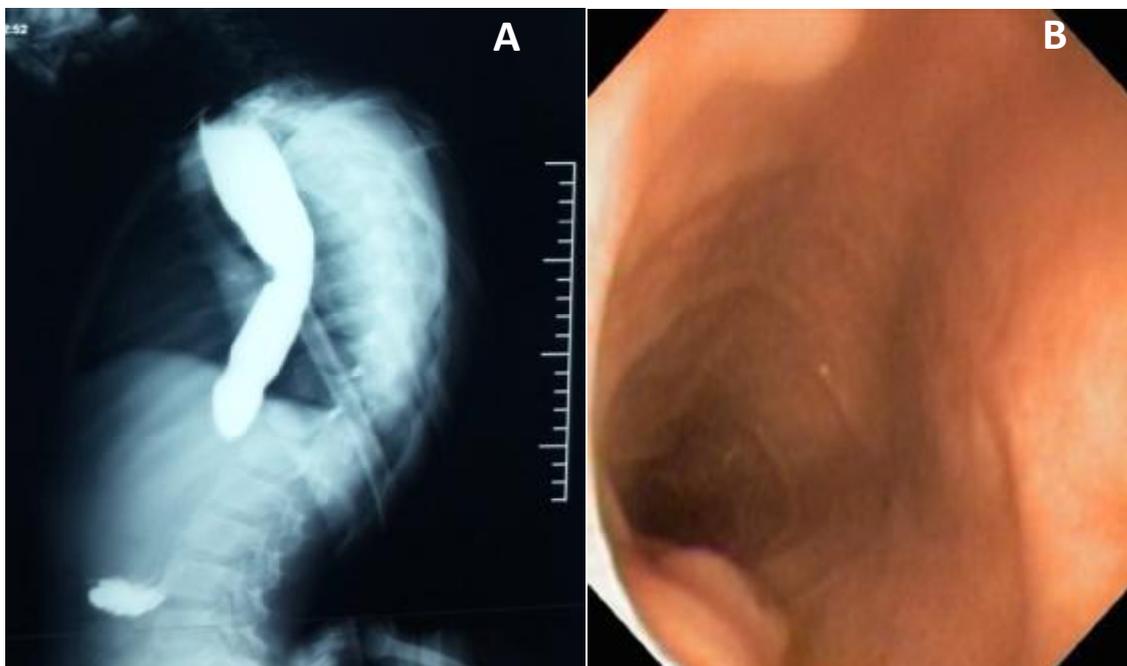
### **Evolution :**

Le suivi du patient note une bonne évolution de la symptomatologie. L'enfant ne présente qu'une dysphagie intermittente aux grandes bouchées sans vomissements. La mélanodermie est en régression progressive.

Les contrôles des ionogrammes sanguins n'objectivent pas de troubles. Le contrôle de l'ACTH n'a pas été fait par manque de moyen de la famille.



**Figure 5** : Hyperpigmentation des lèvres de l'enfant



**Figure 6** : A/ TOGD : dilatation et sténose du bas œsophage. B/ FOGD : mégaoesophage.

## **OBSERVATION N°4 :**

### **Identité :**

Il s'agit de l'enfant M. M., de sexe masculin, né le 04/05/2009, âgé au moment de sa consultation de 3 ans et demi. Originaire et habitant Fès, ayant un bas niveau socio-économique.

### **Antécédents :**

L'enfant est issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré, et n'a aucun événement pathologique particulier dans ses antécédents.

### **Histoire clinique :**

Depuis la diversification alimentaire, l'enfant installe des vomissements post-prandiaux.

### **Examen clinique :**

L'examen clinique objective une hyperpigmentation des lèvres (Figure 7A), des mamelons (Figure 7B) et du scrotum, avec un retard staturo-pondéral à moins 2.5 déviations standards.

### **Bilans :**

- Le TOGD révèle une importante dilatation œsophagienne en amont d'une sténose du bas œsophage.
- La FOGD montre un cardia hypertonique et difficilement franchissable avec une dilatation de l'œsophage en amant.
- La manométrie œsophagienne n'a pas été faite pour manque de moyen technique.
- Le test de Schirmer confirme l'alacrymie.
- Le taux d'ACTH est élevé à 1050ng/l. L'ionogramme sanguin est normal ( $\text{Na}^+ = 138\text{mmol/l}$ ,  $\text{K}^+ = 4\text{mmol/l}$ ,  $\text{Ca}^{2+} = 96\text{mg/l}$ ) et la glycémie est à 1.06g/l.

### **Prise en charge thérapeutique :**

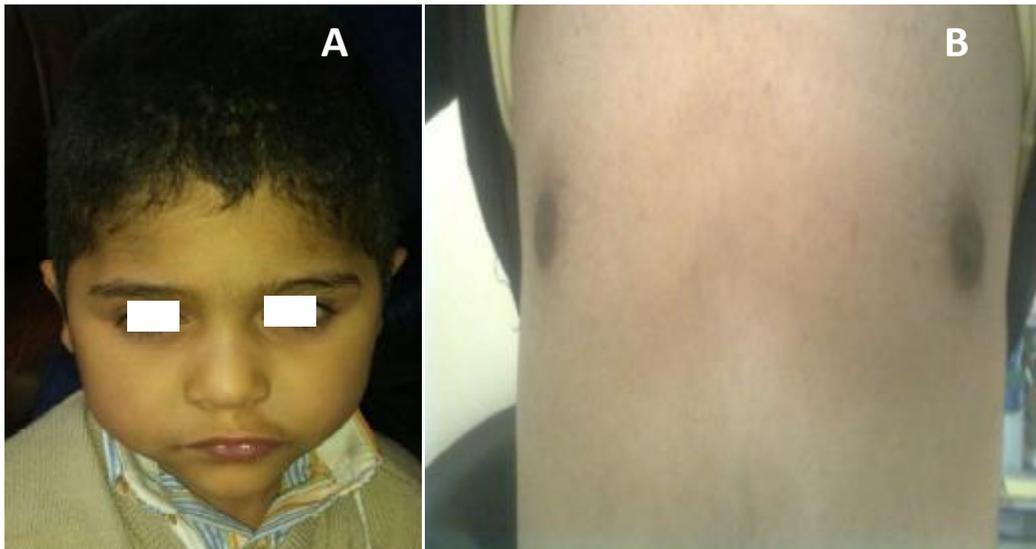
Un traitement à base d'Hydrocortisone a été instauré avec application de larmes artificielles. Le traitement chirurgical a été refusé par la famille.

**Evolution :**

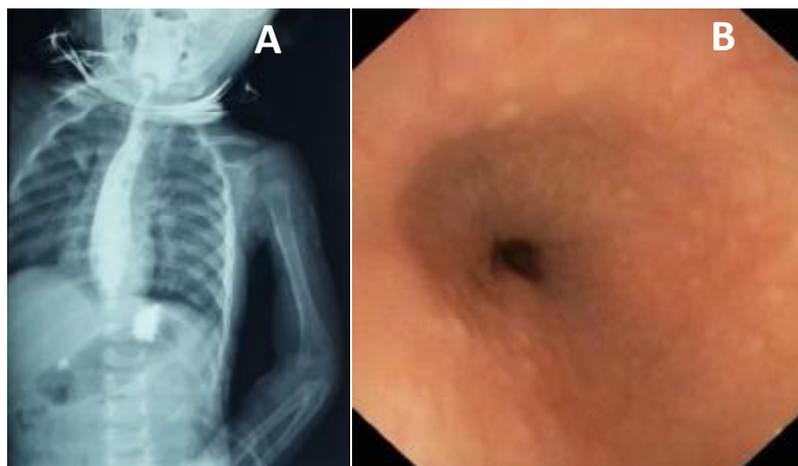
L'évolution est marquée par la régression des vomissements rien qu'avec l'instauration du traitement médical, raison pour laquelle la famille refuse la cure chirurgicale du mégacæsoophage. On note une reprise pondérale satisfaisante, en plus de la régression de la mélanodermie.

Le dernier taux d'ACTH est à 5 ng/l.

Les contrôles biologiques des électrolytes reviennent toujours normaux.



**Figure 7** : A/Hyperpigmentation des lèvres B/Hyperpigmentation des mamelons de l'enfant



**Figure 8** : A/ TOGD : Dilatation et sténose du bas œsophage.  
 B/ FOGD : Mégaoesophage avec un cardia s'ouvrant après stimulation.

## **OBSERVATION N°5 :**

### **Identité :**

Il s'agit de l'enfant R. E., de sexe féminin, née le 25/05/2006, âgée de 8 ans au moment de sa consultation. Originaire et habitant ERRACHIDIA, ayant un bas niveau socio-économique.

### **Antécédents :**

L'enfant est issu d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré. Le père et la sœur aînée présentent un vitiligo. Par ailleurs, l'enfant n'a aucun événement pathologique particulier dans ses antécédents personnels.

### **Histoire clinique :**

Depuis l'âge de la diversification alimentaire, l'enfant installe une dysphagie intermittente aux solides avec des vomissements post-prandiaux.

### **Examen clinique :**

L'examen clinique objective une hyperpigmentation des lèvres, des mamelons et de la face dorsale des mains (Figure 9A), un retard staturo-pondéral à moins 2 déviations standards. La TA est correcte. Le reste de l'examen somatique est sans particularité notamment l'examen neurologique.

### **Bilans :**

- Le TOGD révèle une dilatation œsophagienne en amont d'une sténose du bas œsophage (Figure 10A).
- La FOGD est en faveur d'un cardia hypertonique qui ne s'ouvre qu'après stimulation avec une dilatation de l'œsophage en amont et dont la muqueuse est le siège d'une œsophagite mycosique favorisée par la stase œsophagienne (Figure 10B).
- La manométrie n'a pas été faite pour des problèmes techniques.
- Le test de Schirmer confirme l'alacrymie (Figure 9B).

- Le taux d'ACTH est élevé à 856.8ng/l. L'ionogramme sanguin est normal (Na<sup>+</sup>= 140mmol/l, K<sup>+</sup>=4.2mmol/l, Ca<sup>2+</sup>=85mg/l) et la glycémie est à 0.92g/l.

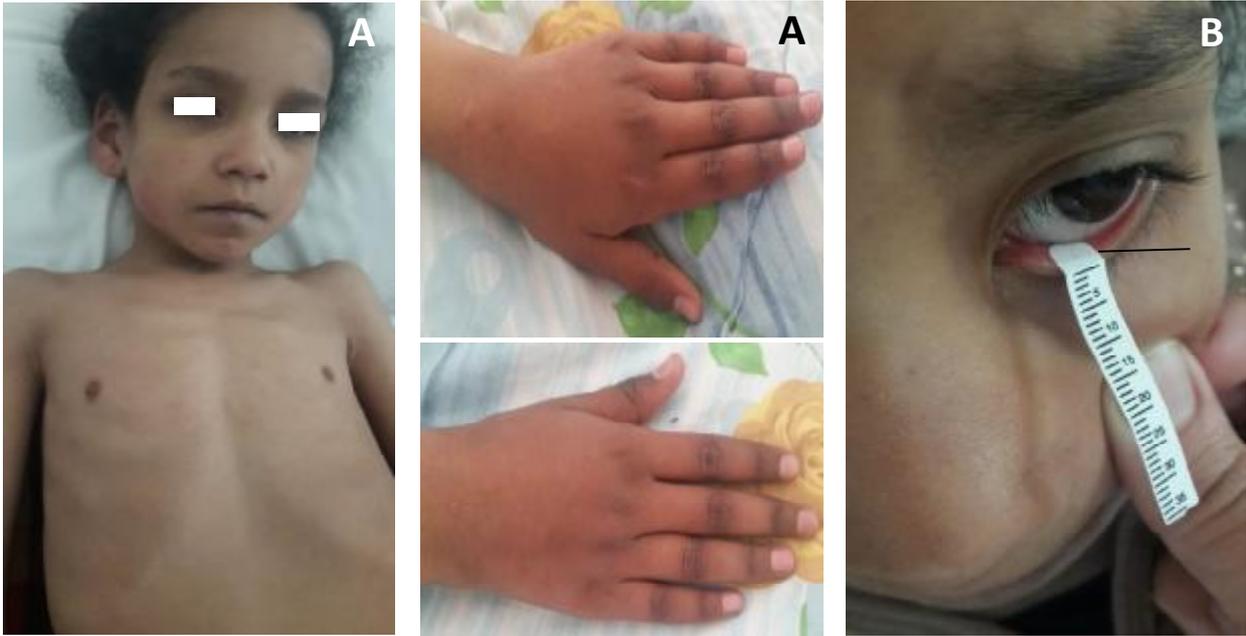
**Prise en charge thérapeutique :**

Un traitement à base d'Hydrocortisone a été instauré avec application de larmes artificielles.

La patiente est hospitalisée actuellement au service de chirurgie pédiatrique où elle a bénéficié de la cure chirurgicale du mégacœsophage avec des suites post-opératoires simples.

**Evolution :**

Le traitement médical vient d'être instauré et le suivi sera prévu chaque 3 mois.



**Figure 9 :** A/ hyperpigmentation des lèvres, des mamelons et de la face dorsale des mains.

B/ Test de Schirmer confirmant l'alacrymie (limite de la partie mouillée du papier buvard au bout de 5 min).



**Figure 10 :** A/ TOGD : Mégaoesophage avec sténose du bas œsophage.  
 B/ FOGD : Dilatation de l'œsophage avec œsophagite mycosique.

# **RESULTATS ET ANALYSE**

## Etude épidémiologique :

### 1 /Fréquence :

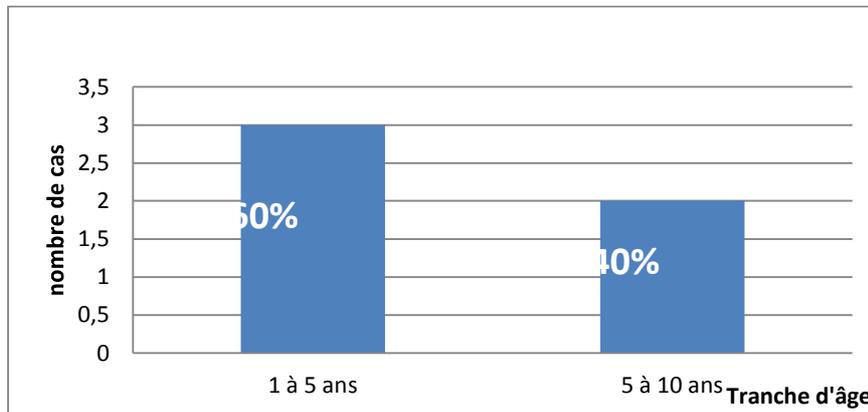
Au cours de la période étudiée et sur 12 malades suivis pour mégacœsophage en consultation de gastro-entérologie pédiatrique, on a colligé 5 cas portant un syndrome des 3A. Ces derniers ont été identifiés après une anamnèse révélant une alacrymie et/ou un examen clinique trouvant une mélanodermie. Ainsi, la recherche de cette association n'était pas systématique chez tous les patients porteurs d'un mégacœsophage.

Par ailleurs, en dehors de ces 5 patients, 22 malades sont suivis pour insuffisance surrénalienne en consultation d'endocrinologie pédiatrique. L'association n'est pas cherchée systématiquement chez ces patients qui n'ont pas manifesté de signes digestifs.

*En conclusion, 42% de l'ensemble des enfants ayant un mégacœsophage, ont une association syndromique 3A. Cependant, pour l'ensemble des insuffisants surrénaliens, 23% d'entre eux sont porteurs de ce syndrome. Ces pourcentages sont assez considérables pour nous pousser à être vigilants vis-à-vis de ce syndrome à chaque fois que le diagnostic du mégacœsophage ou de l'insuffisance surrénalienne est posé.*

## 2/Age :

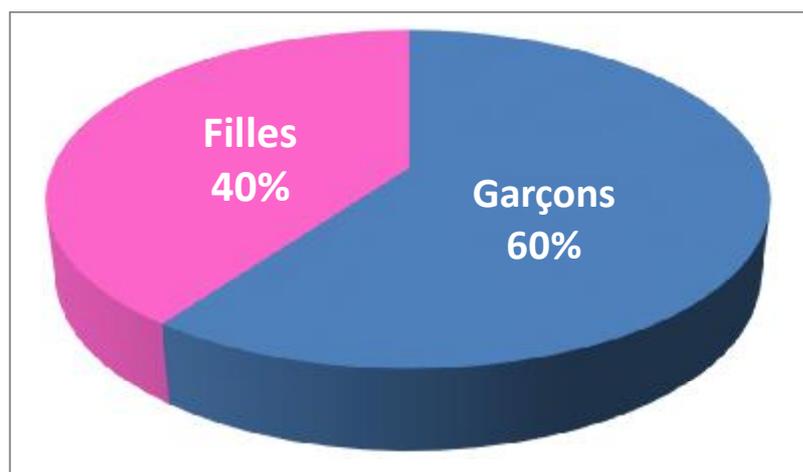
L'âge de nos patients au moment du diagnostic varie entre 15 mois et 9 ans, avec une moyenne d'âge de 5 ans 1 mois et 24 jours. Le diagnostic est souvent posé à la petite enfance entre 1 an et 5 ans (60% des cas).



**Figure 11** : Répartition des malades en fonction de la tranche d'âge

## 3/Le sexe :

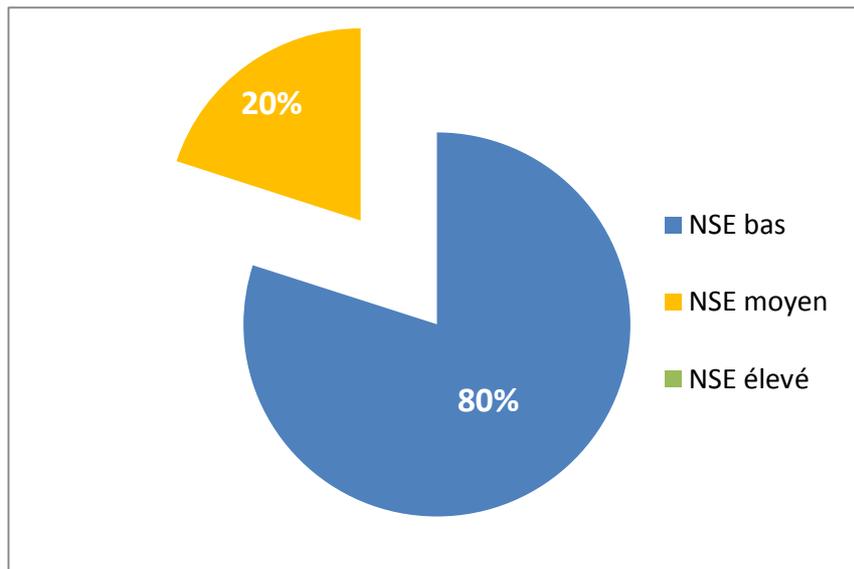
Au cours de notre étude nous avons colligé 3 garçons (soit 60% des cas) et 2 filles (40% des cas). Le sexe ratio étant de 0,6.



**Figure 12** : Répartition des malades en fonction du sexe.

#### 4/Le niveau socio-économique :

Pour des considérations d'ordre épidémiologique, le milieu social et le niveau économique des familles de nos malades, représente un facteur important à analyser. Dans notre étude, on note une nette prédominance des enfants issus des familles de bas niveau socio-économique.



**Figure 13** : Répartition des cas en fonction de leur niveau socio-économique.

## 5/L'origine géographique :

Dans notre étude, 2 de nos patients proviennent du milieu urbain habitant la ville de Fès et 3 patients proviennent du milieu rural dont une patiente habite les régions de Ouazzane, un patient habite à Aknoul et le 3<sup>ème</sup> habite les région d'Errachidia .

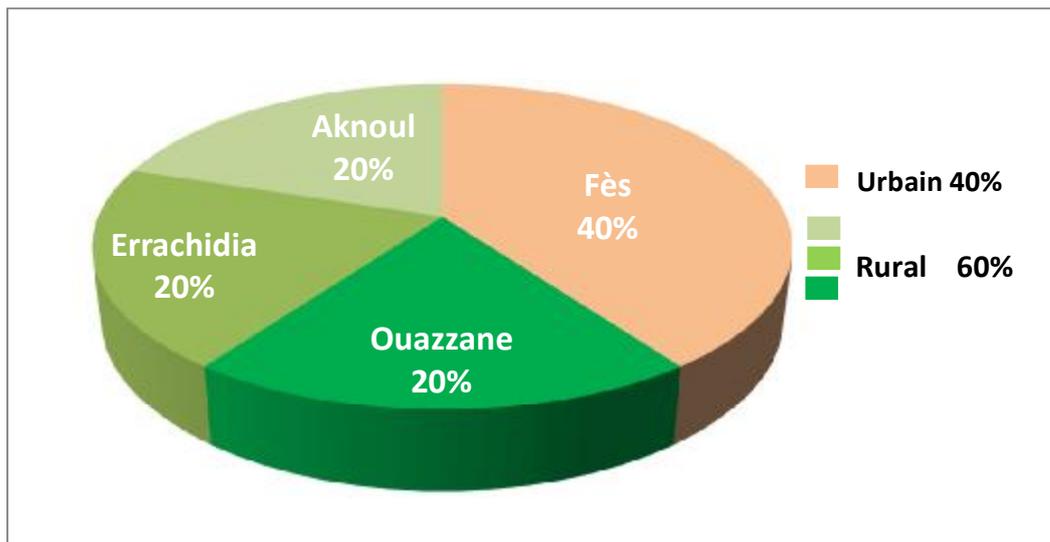


Figure 14 : Répartition des cas en fonction de l'origine géographique

## Etude clinique :

### 1/Antécédents :

Dans les antécédents personnels de nos patients on note la notion de suivi pour une xérophtalmie chez un seul patient (20% des cas), et un patient qui a été hospitalisé à 4 reprises pour des crises convulsives dans un contexte d'hypoglycémie (20% des cas).

Dans les antécédents familiaux, la notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré a été rapportée chez 3 patients (60% des cas), un patient ayant une mère suivie pour un goitre et une sœur suivie pour un diabète type I (20% des cas), une patiente ayant un père et une sœur présentant un vitiligo (20% des cas), et un autre patient ayant une

sœur qui avait une alacrymie et une hyperpigmentation de la peau et qui est décédée dans un tableau d'état de mal convulsif (20% des cas).

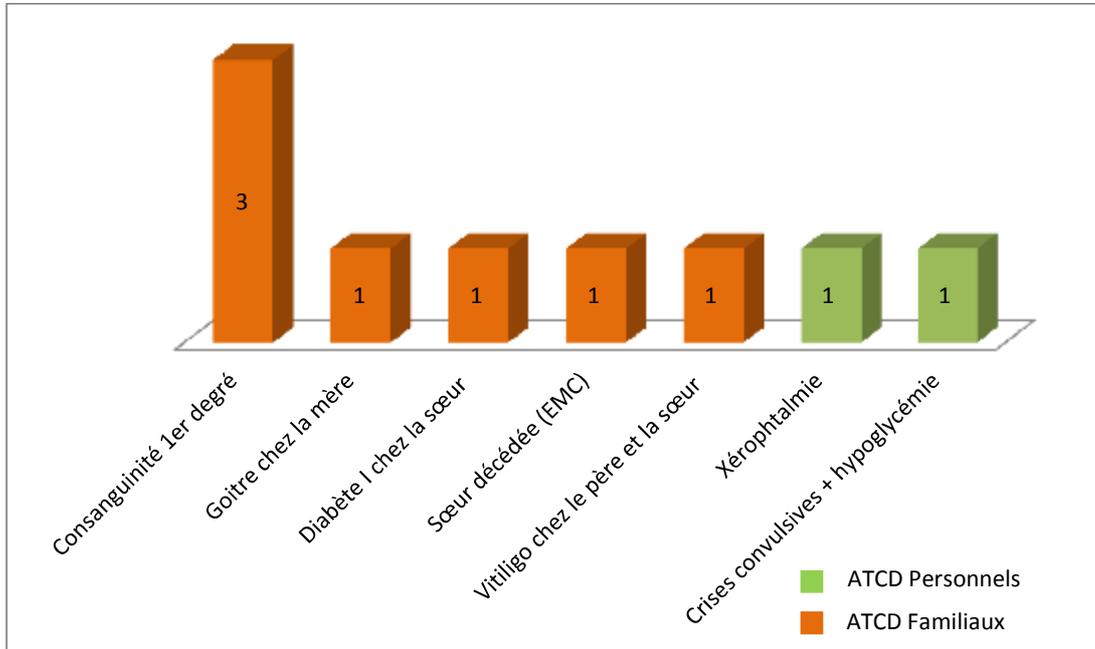
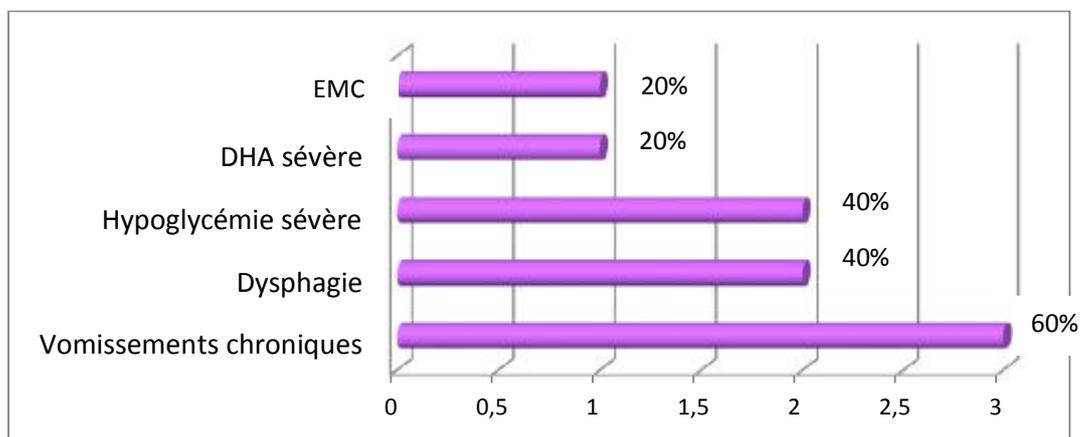


Figure 15 : Ensemble des antécédents personnels et familiaux de nos patients.

## 2/Mode de révélation du syndrome:

La majorité de nos patients s'est présentée avec un tableau digestif : 3 patients se sont présentés pour des vomissements chroniques rebelles aux antiémétiques dont 2 accusaient une dysphagie associée. Deux patients ont été admis aux urgences pédiatriques pour des conséquences de l'insuffisance surrénalienne à type d'hypoglycémie sévère dont une s'est compliquée d'état de mal convulsif et l'autre avait une déshydratation associée. Le diagnostic du syndrome 3A chez ces 2 derniers patients n'a été posé qu'à l'apparition de signes digestifs et après exploration endoscopique.



**Figure 16 :** Répartition des cas en fonction du mode de révélation du syndrome

### 3/ Début de la symptomatologie :

Le début de la symptomatologie de nos patients est précoce dans la majorité des cas. Trois patients accusent des vomissements plus ou moins une dysphagie dès l'âge de 6 mois (soit l'âge de la diversification alimentaire). Les 2 autres patients ont manifesté leurs troubles à partir de l'âge de 1 an et 4 ans.

L'âge moyen est estimé alors à 1 an 3 mois et 18 jours.

**Tableau 1 : Répartition en fonction de l'âge d'apparition de la symptomatologie**

<b>Patients</b>	<b>Age de début de la symptomatologie</b>
1	1 an
2	4 ans
3	6 mois
4	6 mois
5	6 mois

#### 4/ Durée d'évolution des symptômes :

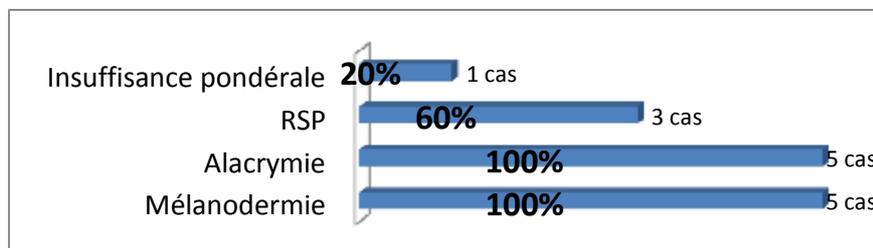
Dans notre étude, le délai entre l'apparition des manifestations cliniques et la consultation des malades a varié entre 9 mois et 7 ans 1/2 avec un délai moyen de 2 ans 9 mois.

**Tableau 2 :** Répartition des malades en fonction du délai de leur consultation

Patients	Délai de consultation
1	3 ans
2	2 jours
3	9 mois
4	2 ans 1/2
5	7 ans 1/2

#### 5/ Manifestations cliniques :

A l'examen clinique on note une mélanodermie et une alacrymie chez tous nos patients (100% des cas), dont 3 ont un retard staturo-pondéral et un seul a une insuffisance pondérale.



**Figure 17 :** Répartition des cas en fonction des manifestations cliniques

## Etude paraclinique :

### 1/ Bilan radiologique : TOGD

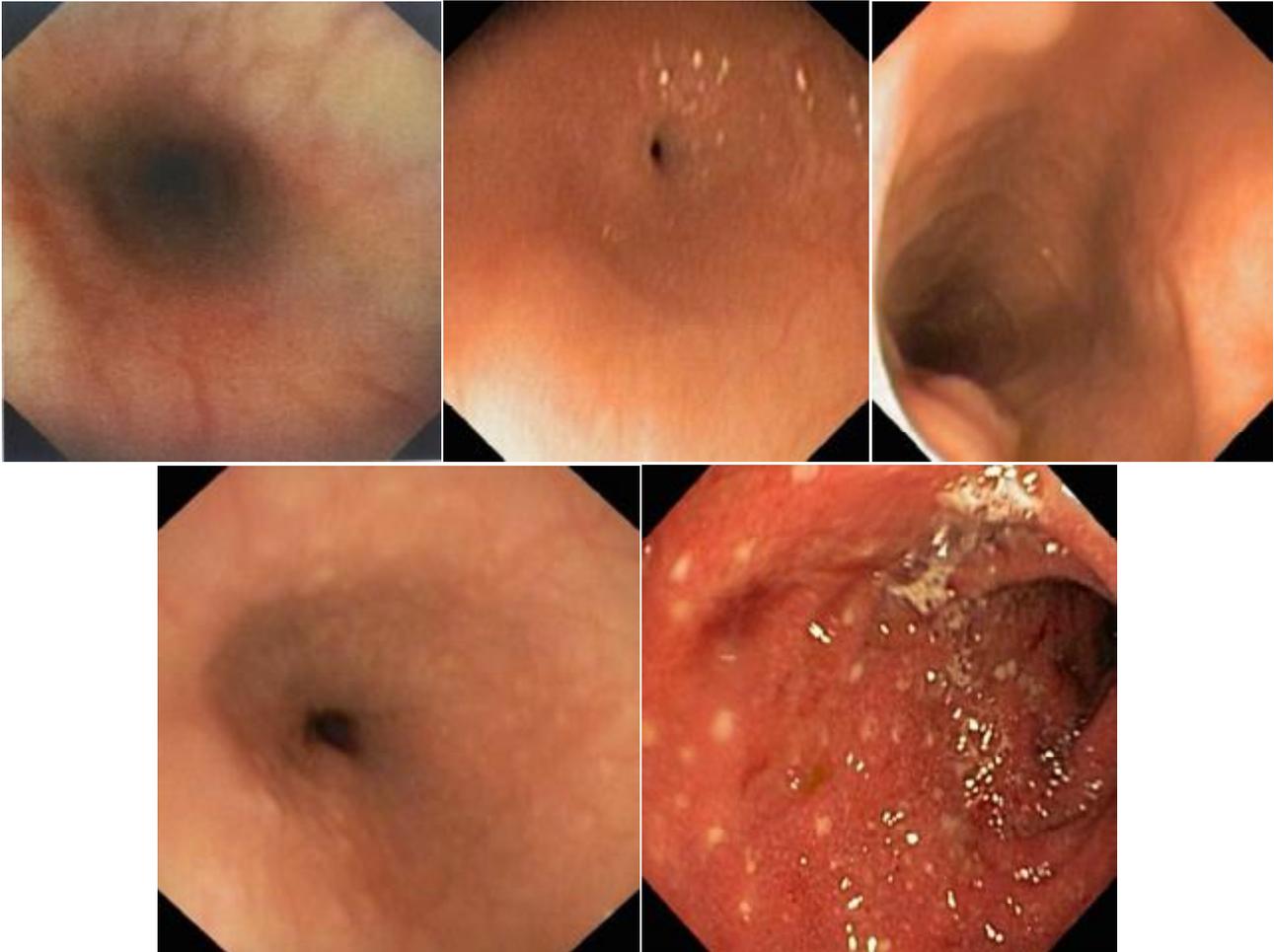
Dans notre étude, le TOGD a été demandé dans le sens d'une exploration des vomissements chroniques et de la dysphagie. Les résultats sont tous en faveur d'une sténose régulière et centrée du bas œsophage, avec une dilatation œsophagienne plus ou moins importante et stase en amont de la sténose (Figure 18)



**Figure 18** : Ensemble des TOGD de nos patients  
(Images provenant de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique,  
CHU Hassan II-Fès)

## 2/ Bilan endoscopique : FOGD

La FOGD est faite chez tous nos patients pour étayer la sténose œsophagienne. Il s'agit dans tous les cas d'une sténose fonctionnelle en rapport avec un cardia spasmé et hypertonique, difficilement franchissable par le fibroscope pédiatrique avec une dilatation œsophagienne et stase alimentaire en amont (Figures 19).



**Figure 19** : Ensemble des FOGD de nos patients

(Images endoscopiques de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique, CHU Hassan II-Fès)

### 3/ Bilan manométrique : Manométrie œsophagienne

La manométrie œsophagienne, bien qu'elle soit un outil clé dans le diagnostic du mégaoesophage, n'a pu être réalisée pour nos patients pour des problèmes de disponibilité de l'appareillage en unité de gastro-entérologie pédiatrique.

### 4/ Bilan biologique :

Le dosage du taux d'ACTH est demandé systématiquement devant toute découverte de mégaoesophage chez des patients ayant une alacrymie et une mélanodermie rapportées par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Dans notre série, l'insuffisance surrénalienne est retenue sur des valeurs élevées d'ACTH chez tous nos patients (soit 100% des cas) avec une cortisolémie dosée chez un seul patient, vu le manque de moyens chez les autres cas, et est revenue effondrée.

Les perturbations électrolytiques à type d'hyponatrémie et d'hyperkaliémie ont été observées chez 2 patients (40% des cas). Des hypoglycémies sévère et modérée ont été objectivées chez 2 patients (40% des cas).

**Tableau 3 : Perturbations biologiques de nos patients**

	ACTH (ng/l)	Cortisol (µg/dl)	Glycémie (g/l)	Electrolytes	
				Na <sup>+</sup> (mmol/l)	K <sup>+</sup> (mmol/l)
Cas 1	1503.3	< 0.2	0.22	136	4.8
Cas2	959.8	Non fait	0.94	129	5.2
Cas3	1230	Non fait	0.56	122	5.8
Cas4	1050	Non fait	1.06	138	4
Cas 5	856.8	Non fait	0.92	140	4.2

## 5/ Etude génétique :

L'étude génétique a été recommandée pour tous nos patients à la recherche du gène AAAS qui code pour la protéine défaillante ALADIN. Pour cette étude, on a convoqué les malades et on a contacté le laboratoire de génétique de notre CHU, mais on a rencontré des problèmes d'ordre matériel vu le manque de moyen des familles de nos malades pour pouvoir réaliser la recherche génétique.

## Prise en charge thérapeutique :

### 1/ Corticothérapie :

Un traitement oral à base d'Hydrocortisone à la dose de 15mg/m<sup>2</sup>/j a été instauré chez tous nos patients.

### 2/ Correction des hypoglycémies et des troubles hydro-électrolytiques :

Une correction des hypoglycémies et des troubles hydro-électrolytiques a été instaurée en urgence chez les 2 patients qui les ont présentés avec bonne évolution.

### 3/ Traitement symptomatique de l'alacrymie :

Tous nos patients ont été mis sous larmes artificielles pour un confort oculaire satisfaisant, avec des pansements occlusifs alternés entre les 2 yeux pour prévenir la kératite.

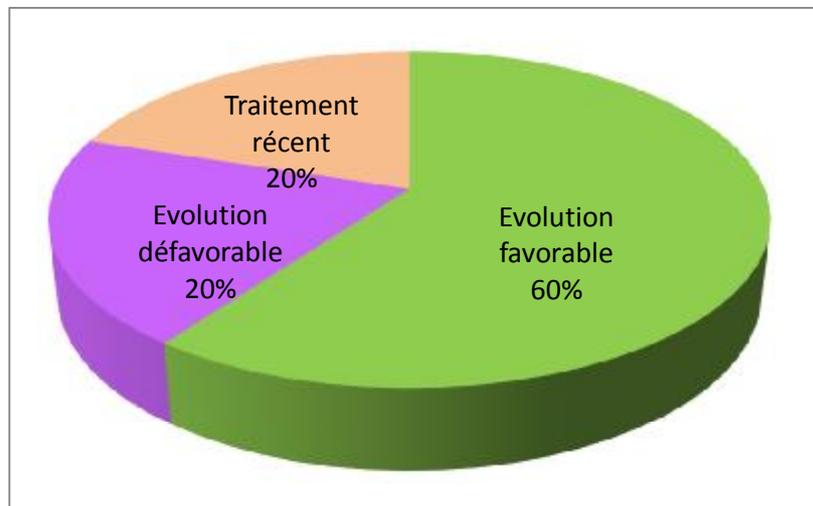
### 4/ Cure chirurgicale du mégaoesophage :

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié du traitement chirurgical du mégaoesophage à type de séro-myotomie de Heller (60% des cas), une patiente est programmée pour bientôt et la famille du dernier patient refuse l'intervention chirurgicale.

## Evolution :

### 1/ Clinique :

L'évolution clinique de nos patients est satisfaisante dans 60% des cas et défavorable pour un seul cas vu la mauvaise observance thérapeutique et le traitement chirurgical qui n'est pas encore réalisé. Par ailleurs le traitement d'hydrocortisone vient d'être débuté chez une seule patiente et les constatations évolutives seront prévues aux contrôles cliniques.



**Figure 20 :** Répartition des cas selon leur évolution clinique sous traitement

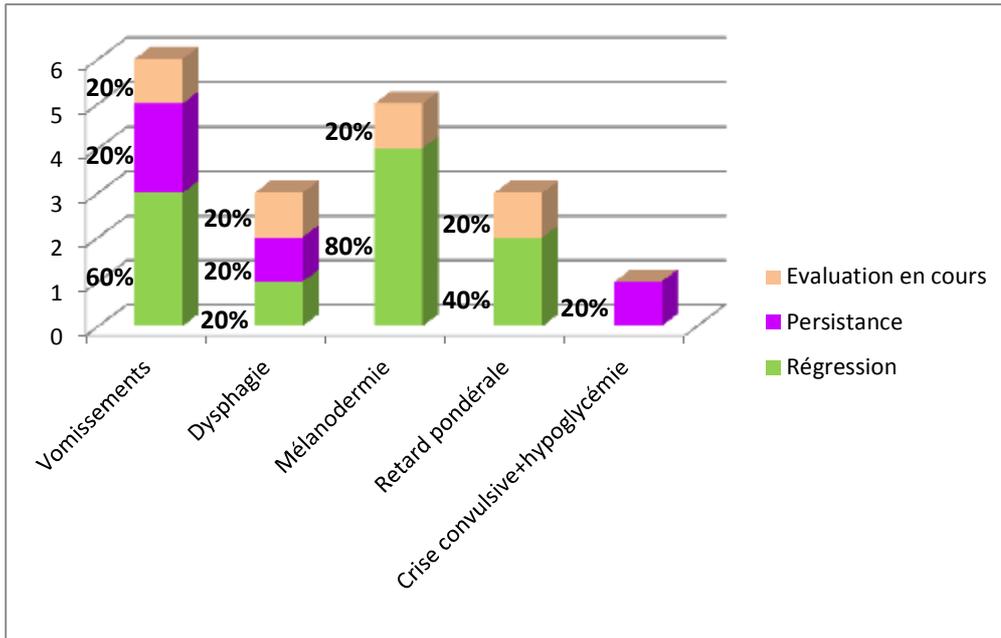


Figure 21 : Répartition des cas selon l'évolution de la symptomatologie clinique.

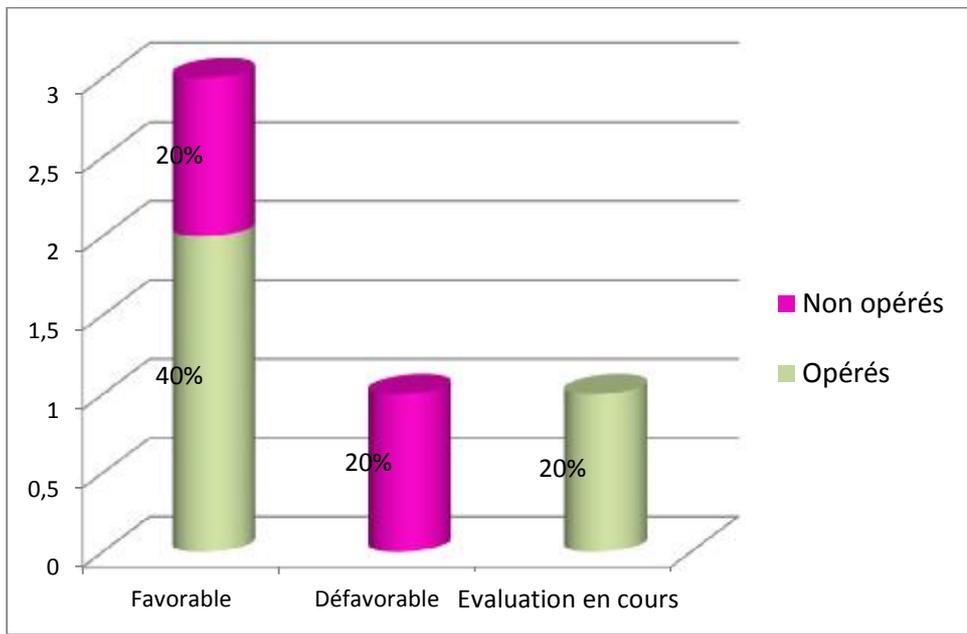


Figure 22 : Evolution des patients opérés et non opérés.

## 2/Biologique :

Sur le plan biologique, tous les ionogrammes et les glycémies sanguins de nos patients ne révèlent aucun trouble. Le dosage du taux d'ACTH et de cortisolémie de contrôle a été pratiqué chez 3 patients. Vu que le traitement à base d'hydrocortisone vient d'être instauré pour une patiente, le contrôle est prévu dans un mois.

**Tableau 4 :** Evolution biologique des patients sous traitement

	ACTH (ng/l)		Cortisol (µg/dl)		Glycémie	Ionogramme sanguin
	Avant	Après	Avant	Après		
Cas 1	1503.3	591	<0.2	9.1	normale	normal
Cas 2	959.8	68.3	NF	32,9	normale	normal
Cas 3	1230	-	NF	-	normale	normal
Cas 4	1050	5	NF	-	normale	normal
Cas 5	856.8	Traitement récemment débuté				

# DISCUSSION

## I- Epidémiologie :

Le syndrome d'Allgrove est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Son incidence est inconnue mais jusqu'à l'heure actuelle environ 200 cas ont été rapportés au monde depuis la description du syndrome par Allgrove et al. en 1978 [4]. Classiquement, il y a autant de garçon que de fille sauf pour quelques auteurs [5,6] le garçon est plus touché. Cette maladie héréditaire est volontiers adoptée par la population maghrébine avec un pic de fréquence en Algérie et en Tunisie [7].

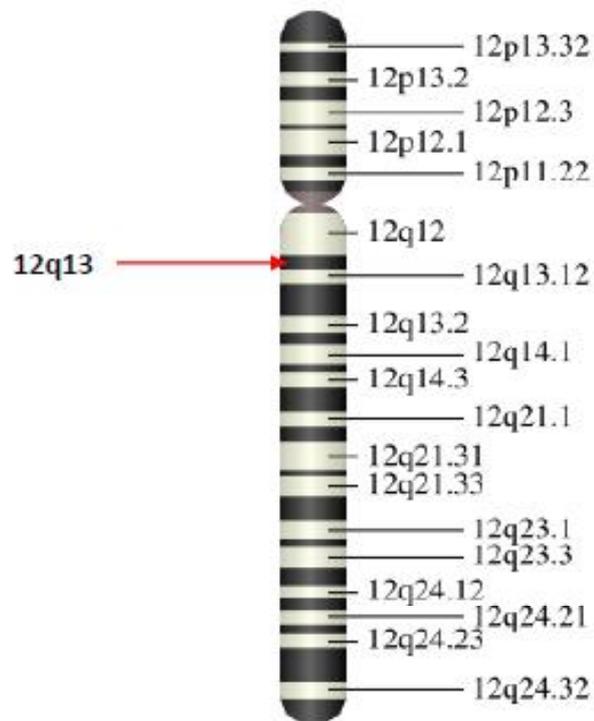
Dans notre série, sur une durée de 5 ans on a pu collecter 5 cas. Le sexe masculin prédomine avec un sexe ratio de 0.3.

## II- Physiopathologie :

### 1. Aspects génétiques et bio-cellulaires :

Le syndrome Triple A est la conséquence d'une mutation génétique (substitution, délétion, inversion....) du gène *AAAS* (Achalasia - Addisonism - Alacrima Syndrome). Ce gène *AAAS* code pour une protéine, une nucléopore, c'est-à-dire une protéine appartenant à la macrostructure du complexe du pore nucléaire. Cette nucléopore a été nommée **ALADIN** (acronyme de : Alacrima - Achalasia - Adrenal Insufficiency - Neurologic disorder). On peut également la retrouver sous le nom *ADRACALIN*.

Le gène *AAAS* se situe sur la paire de chromosome n°12, et présente 14 172 paires de bases (localisation génique 12 : 53 701 239 - 53 715 411). Ce gène comporte seize exons. La localisation précise du gène *AAAS* est 12q13 à la coloration Giemsa. Le locus du gène est situé au début du bras long du chromosome douze (Figure 23), chromosome classé parmi les chromosomes sub-métacentriques à l'analyse caryotypique.



**Figure 23** : le chromosome 12

## 2. Conséquences cellulaires du défaut de localisation de la protéine **ALADIN** :

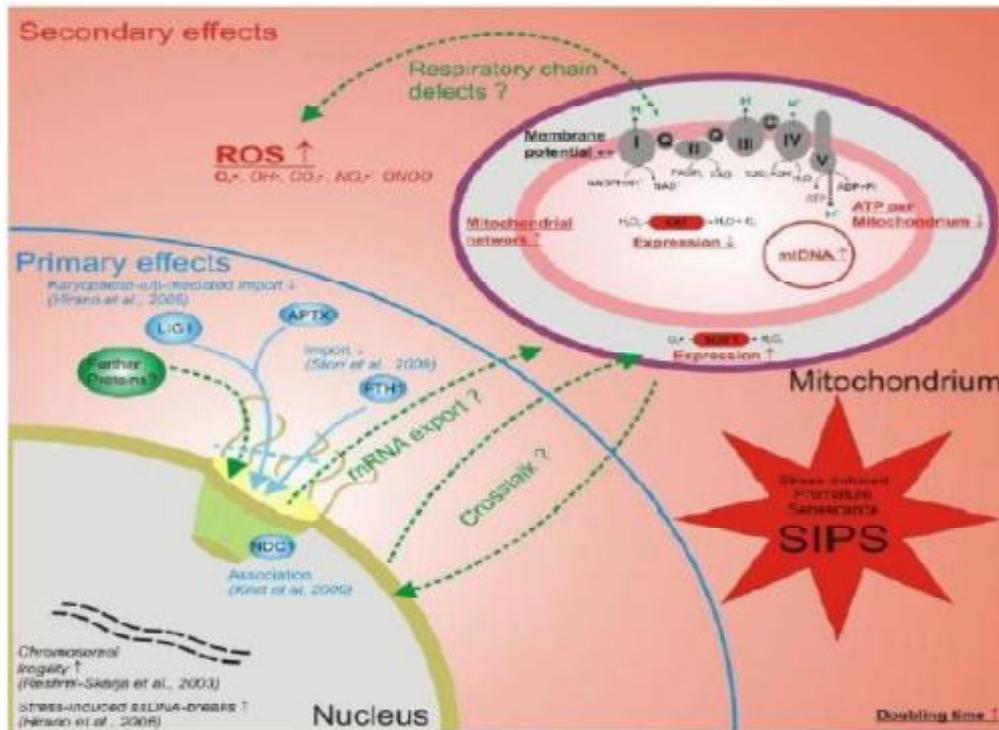
L'hypothèse de la sénescence prématurée induite par un stress oxydatif apparait comme étant le meilleur mécanisme pathogénétique expliquant le syndrome Triple-A et étant compatible avec les affections neurodégénératives subies par les patients présentant le syndrome d'Allgrove. L'extrapolation des observations sur les fibroblastes vers les cellules neuronales permet d'émettre l'hypothèse que le syndrome Triple-A est causé par une augmentation intracellulaire du degré de stress oxydatif conduisant la cellule neuronale vers une sénescence prématurée et provoquant par la suite le phénomène neurodégénératif.

Ainsi, le défaut de localisation de la protéine *ALADIN*, au sein du complexe du pore nucléaire est consécutif à une mutation sur le gène *AAAS* codant *ALADIN*. Cette absence induit un défaut d'importation de molécules intranucléaires, molécules

principalement à visée antioxydante [15]. Lors de la respiration cellulaire, la mitochondrie produit des ROS qui sont normalement rapidement détoxifiés. Dans le syndrome Triple-A, cette détoxification est moins efficace et la concentration en ROS augmente, faisant entrer la cellule dans un stress oxydatif sub-toxique. Ce niveau de stress oxydatif engendre des lésions sur l'ADN et notamment l'ADN mitochondrial induisant un niveau de mutation supérieur [16]. L'augmentation de la concentration des ROS induit donc un plus grand nombre de mutation, notamment sur la fonction de la chaîne de respiration, mutation qui engendre une augmentation de la production de ROS, qui engendre à son tour une augmentation du nombre de mutation [17]. La cellule rentre dans un cercle vicieux de mutation et de production de ROS, ce qui provoquera une sénescence prématurée. Les neurones présentent un niveau métabolique élevé et sont de fait particulièrement affectés par ce phénomène de SIPS.

La spécificité tissulaire des symptômes dans le syndrome d'Allgrove reflète la différence de sensibilité des tissus et des organes par rapport à ce processus de sénescence prématurée, en prenant en compte la distribution tissulaire d'*ALADIN* au sein de l'organisme.

Le schéma ci-dessous (Figure 24) permet de bien faire le lien entre tous les acteurs de ce syndrome, à savoir, les ROS et la mitochondrie, l'importation et l'exportation au travers des pores nucléaires ainsi que les conséquences du défaut d'importation de molécules à visée antioxydante et réparatrices des lésions de l'ADN.



**Figure 24 :** Schéma illustrant les hypothèses du mécanisme pathogénétique dans le syndrome 3 A.

### III- Description du syndrome Triple-A :

#### I-Alacrymie :

##### 1-1. Définition :

L'alacrymie est l'un des trois symptômes cardinaux constituant le tableau de base du syndrome Triple-A. Ce symptôme apparaît comme étant le plus précoce. C'est également le symptôme qui présente la plus grande prévalence au sein de la triade triple A avec environ 90% de sujets atteints. Il est généralement constaté par les parents des patients atteints dans leur première année de vie, et qui présente une absence congénitale du pleure reflexe. L'alacrymie peut être asymptomatique ou responsable d'une sécheresse oculaire avec kératite et une augmentation du risque d'infections oculaires.

## **1-2. Physiopathologie :**

A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse précise expliquant cette alacrymie. Elle semble être secondaire à une atteinte dégénérative progressive de l'innervation végétative cholinergique du système lacrymal sécréteur [18,19]. Des chercheurs japonais ont mis en évidence une hypoplasie des glandes lacrymales chez un enfant de sexe masculin de douze ans Triple-A positif grâce à une IRM cérébrale [20,21].

D'autres signes ophtalmologiques ont été décrits tels une hypoesthésie cornéenne, une atrophie optique, une anisocorie et des troubles de la motricité pupillaire par atteinte des nerfs crâniens [22,23].

## **1-3. Diagnostic positif :**

Pour confirmer une alacrymie, on procède au test de Schirmer. Ce test est utilisé en ophtalmologie pour déceler une hypolacrymie voire une alacrymie vraie. Ce test consiste à placer un papier buvard calibré de 35 millimètres de long sur 5 millimètres de large dans le cul-de-sac lacrymal inférieur, au niveau du premier tiers interne de l'œil (Figure 25). On y associe également une anesthésie locale afin de bien mesurer le débit lacrymal basal et non un débit réflexe causé par l'introduction du papier buvard. On mesure la partie mouillée du papier buvard au bout de cinq minutes. Le test est positif si la longueur de la partie mouillée est inférieure à cinq millimètres en cinq minutes (voir annexe 1).

Chez un sujet normal, ayant une quantité suffisante de larmes, les cinq millimètres de buvard sont imbibés en une minute environ, et au moins quinze millimètres seront imprégnés au bout du temps imparti. Pour une lecture facilitée, les nouveaux papiers buvard sont associés à un réactif qui engendre la coloration du papier buvard au contact des larmes.



**Figure 25:** représentation schématique du test de Schirmer.

*Le test de Schirmer confirme l'alacrymie chez tous nos patients et l'un d'eux accuse une complication à type de xérophtalmie.*

#### **1-4. Diagnostic différentiel :**

En présence d'une alacrymie, le diagnostic de la maladie d'Allgrove est rapidement évoqué si le tableau se complète de signes d'une insuffisance cortico-surrénalienne et/ou d'une dysphagie. L'alacrymie se retrouve également dans un syndrome rare appelé *syndrome de Levy-Hollister*. Ce syndrome présente un tableau très varié lacrymo-auriculo-dento-digital [24]. Deux autres étiologies sont également possibles devant une alacrymie : *involution sénile*, due au vieillissement des glandes lacrymales et *la maladie de Gougerot-Sjögren* qui est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires.

#### **1-5. Traitement de l'alacrymie:**

Pour corriger l'absence de production de larmes, les patients utilisent des collyres de substitution lacrymale, permettant une hydratation et une lubrification de l'œil. C'est un traitement purement symptomatique, qui est auto-instillé plusieurs fois

par jour, à la demande, par le patient. On retrouve soit des larmes artificielles en flacon ou en conditionnement unidose (faible viscosité), soit des correcteurs de sécheresse oculaire non physiologique de viscosité élevée, permettant un meilleur effet rémanent. (Voir annexe 2)

## 2-Achalasie :

### **2-1. Définition :**

L'achalasia du cardia est caractérisée par une relaxation incomplète du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) associé à un défaut de péristaltisme du corps œsophagien. On nomme également cette anomalie : mégaoesophage. Cette achalasia provoque une dysphagie basse, et une régurgitation. La prévalence est de 8 cas/1 000 000 de personne avec une incidence évaluée approximativement à 1 cas/100 000 personnes par an. Dans la maladie d'Allgrove, on retrouve cette dysphagie basse chez environ 75% des patients. Elle entraîne une stase œsophagienne de salive et d'aliments.

### **2-2. Physiopathologie :**

Au niveau anatomo-histologique, les sphincters inférieur et supérieur de l'œsophage sont sensiblement différents. Le sphincter supérieur est constitué de muscles striés et est innervé directement par le système nerveux somatique via la composante vagale issue du noyau ambigu. A contrario, le sphincter inférieur est un muscle lisse et son innervation est le fruit de plusieurs voies nerveuses. Le nerf vague pré-ganglionnaire issu du noyau dorsal moteur innerve deux types de nerfs post-ganglionnaires au sein du plexus mésentérique. Premièrement, le neurone excitateur sécréteur d'acétylcholine et deuxièmement, la voie inhibitrice avec le peptide intestinal vaso-actif (VIP) et les neurones sécréteurs de monoxyde d'azote.

Un ensemble d'études portant sur l'achalasia des patients Triple-A s'accordent sur le fait que la perte de l'inhibition médiée par les neurones sécréteurs de monoxyde d'azote, associée à une fibrose du feuillet intermusculaire constitue l'élément physiopathologique déterminant conduisant au défaut de relaxation du cardia. Au point de vue causal, plusieurs hypothèses ont été décrites. Les phénomènes génétiques avec au premier lieu les mutations du gène *AAAS*, les mutations du gène *VIPR1* (récepteur de type 1 du VIP) et également certaines prédispositions génétiques : HLA-DR et HLA-DQ.

Des phénomènes auto-immuns : infiltrations lymphocytaires du plexus mésentérique CD3+/CD8+, inflammation médiée par l'interleukine 2 et le TNF $\alpha$  [12].

### **2-3. Diagnostic positif :**

L'achalasia se manifeste cliniquement par une dysphagie basse qui entraîne des vomissements, une perte d'appétit, une perte de poids, des régurgitations avec douleur retrosternale à la longue. La dysphagie peut intéresser les liquides et les solides. Chez les enfants, cela va engendrer des pneumonies récurrentes, une toux nocturne et des problèmes d'alimentation importants.

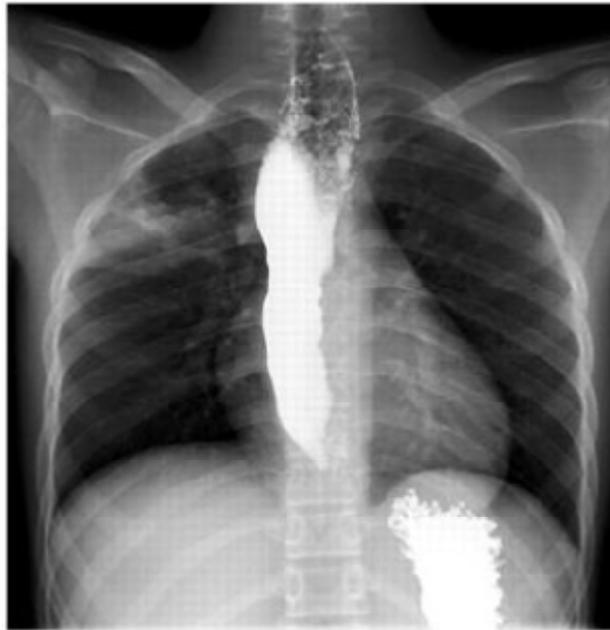
Le score d'Eckardt est utilisé pour évaluer la gravité des symptômes [25]. Ce score est basé sur :

- La dysphagie
- La régurgitation des aliments.
- L'amaigrissement de 5 à 10 kg
- Des douleurs thoraciques. (Voir annexe 3)

*Lorsque l'achalasia est isolée en dehors de l'association syndromique 3 A, ses manifestations digestives à type de dysphagie et de vomissements sont souvent tardives (généralement vers la 2<sup>ème</sup> décennie) [25]. Dans notre série, les manifestations digestives de l'achalasia sont précoces et semblent être déclenchées et entretenues par l'insuffisance surrenalisée.*

Le diagnostic de l'achalasie repose sur trois examens : le transit baryté oeso-gastro-duodéal (TOGD), la manométrie œsophagienne et la fibroscopie oeso-gastro-duodenale (FOGD).

- le transit baryté : révèle une stagnation du produit de contraste au dessus du SIO associé à une dilatation de l'œsophage (mégaoesophage). (Figure 26)



**Figure 26** : Imagerie d'un transit baryté oeso-gastro-duodéal montrant un mégaoesophage [12].

- La manométrie permet d'effectuer un relevé de pression *in situ*. Cette manométrie œsophagienne représente le principal outil diagnostique (Figure 27). Les signes cliniques essentiels au diagnostic sont :

\*absence de péristaltisme du corps de l'œsophage.

\*élévation de la pression du SIO et absence de sa relaxation complète à la déglutition.

On utilise la classification de Chicago (*Voir annexe 4*) pour différencier les différents types d'achalasie selon les résultats de la manométrie [26]. Les fréquences sont d'environ 8% pour le Type I, 72% pour le Type II et 20 % pour le Type III [27].

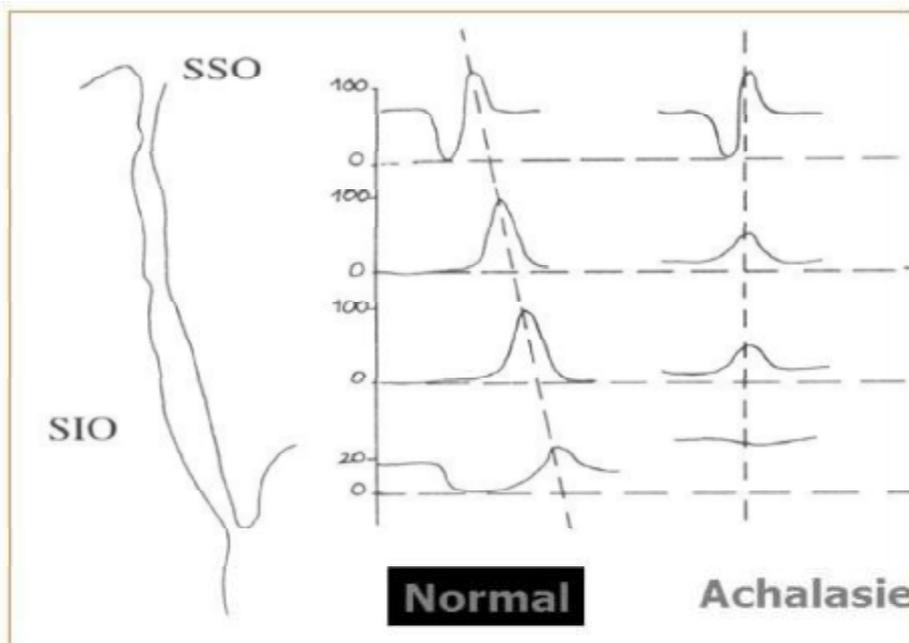
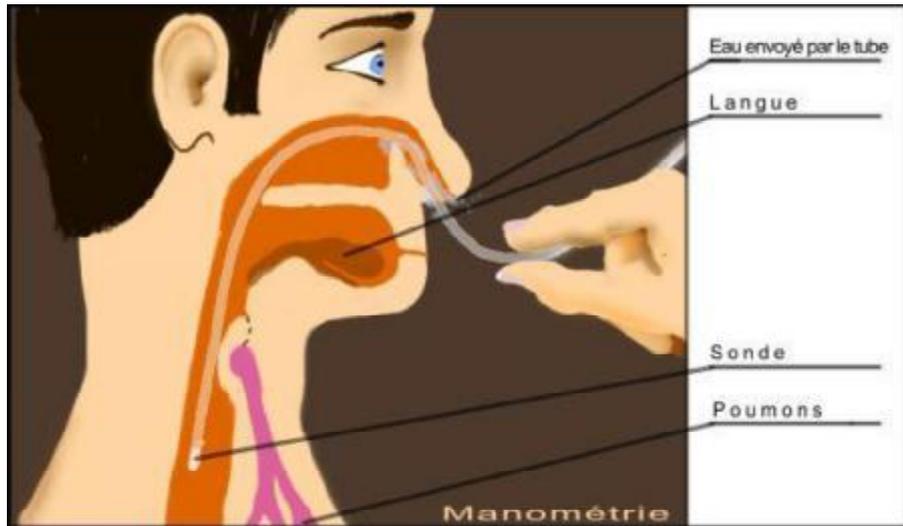
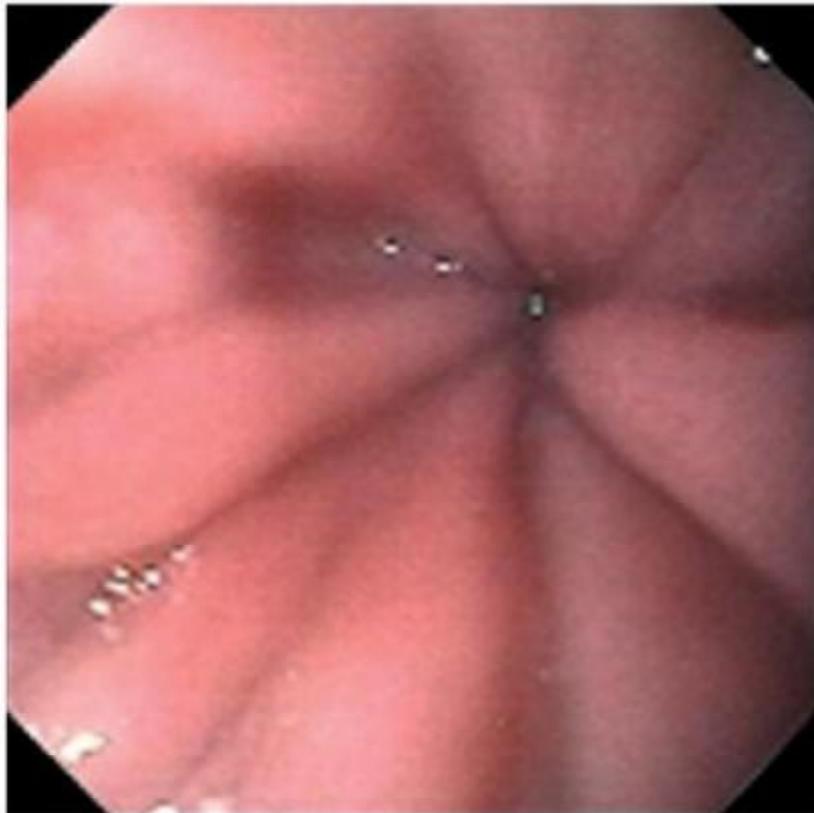


Figure 27 : Manométrie œsophagienne et anomalies de relaxation lors d'une achalasie.

- La FOGD retrouve un aspect typique : un œsophage dilaté avec un orifice terminal régulier, franchi difficilement par fibroscope [19]. La muqueuse œsophagienne est le plus souvent normale (Figure 28). A un stade évolué, on peut retrouver des lésions témoignant d'une œsophagite de stase. Dans les formes évoluées, l'endoscopie est gênée par la stase alimentaire, elle doit être précédée d'un lavage.



**Figure 28** : FOGD montrant un cardiospasme

#### **2-4. Diagnostic différentiel :**

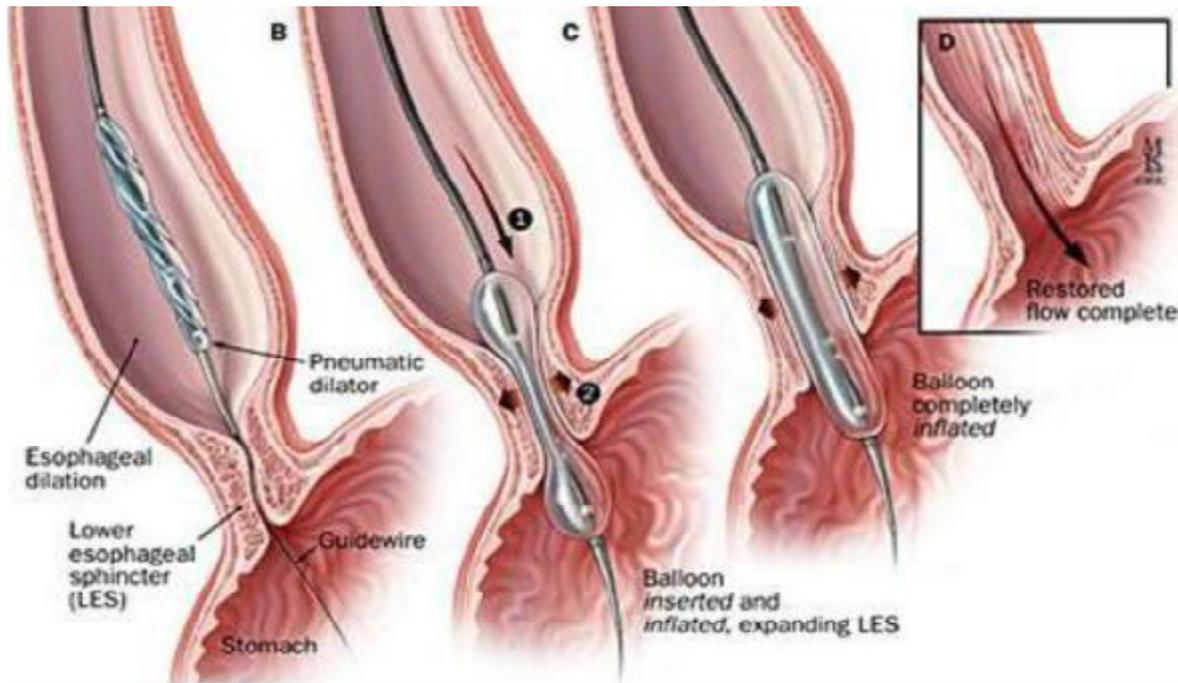
L'achalasie est également présente dans :

- le syndrome de Down
- le syndrome de l'hypoventilation centrale congénitale
- la maladie de Chagas
- le léiomyome du cardia.

## 2-5. Traitement de l'achalasia :

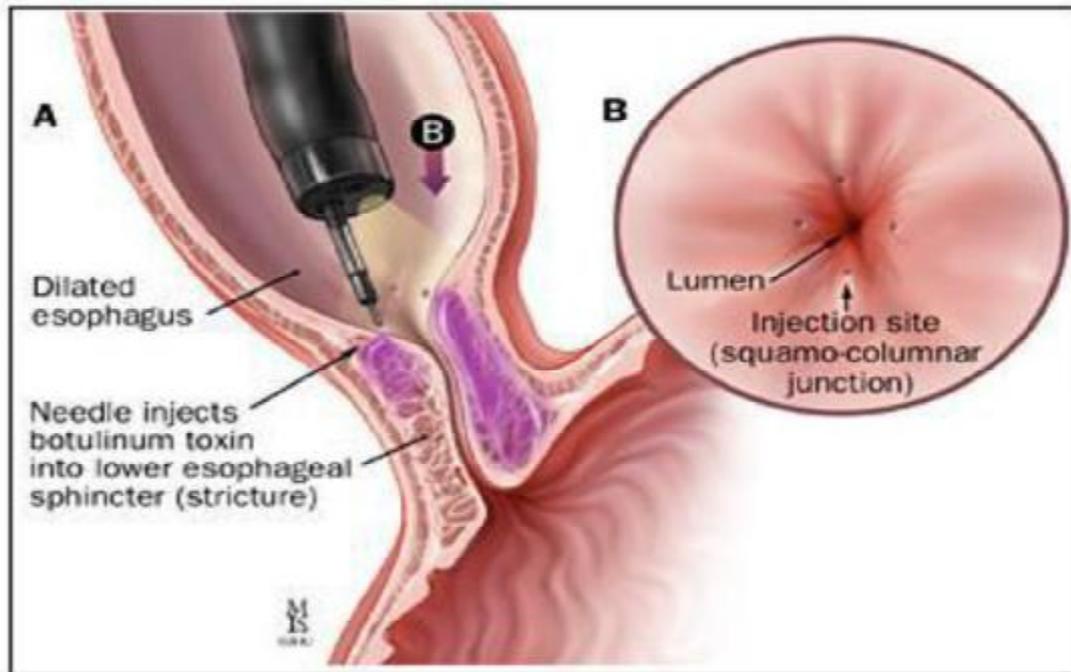
Dans le traitement de l'achalasia, plusieurs options thérapeutiques existent. Leur but est de diminuer la pression du SIO pour livrer le passage au bol alimentaire.

- Traitements par médicaments myorelaxants : dérivés nitrés et inhibiteurs calciques (dihydropyridines hors AMM), indiqués seulement dans l'achalasia récente ou s'il y a une contre-indication aux traitements invasifs.
- Dilatation pneumatique : elle représente le traitement le plus souvent proposé en France et est le plus efficace sur le court et moyen terme (93 % d'amélioration des symptômes). L'opération consiste en l'introduction d'un ballon au niveau de la jonction œsogastrique et de gonfler celui-ci sous une pression déterminée. Généralement le ballon possède un diamètre de 30 mm et est gonflé à une pression comprise entre 4,5 et 5,5 PSI. La procédure peut être éventuellement répétée en employant dans un second temps, un ballon de diamètre plus grand en cas de résurgence des symptômes dysphagiques (ballon de 40 mm de diamètre avec une pression comprise entre 5 et 6 PSI) [28]. La dilatation pneumatique est proposée lorsque le score d'Eckardt est supérieur à 3 (Figure 29). Les complications possibles sont : perforations (3 %), fissuration de l'œsophage (2,5 %), reflux gastro-œsophagien (25-30 %). Dans la maladie d'Allgrove, les patients subissent souvent plusieurs dilatations pneumatiques.



**Figure 29** : Schéma de la dilatation pneumatique.

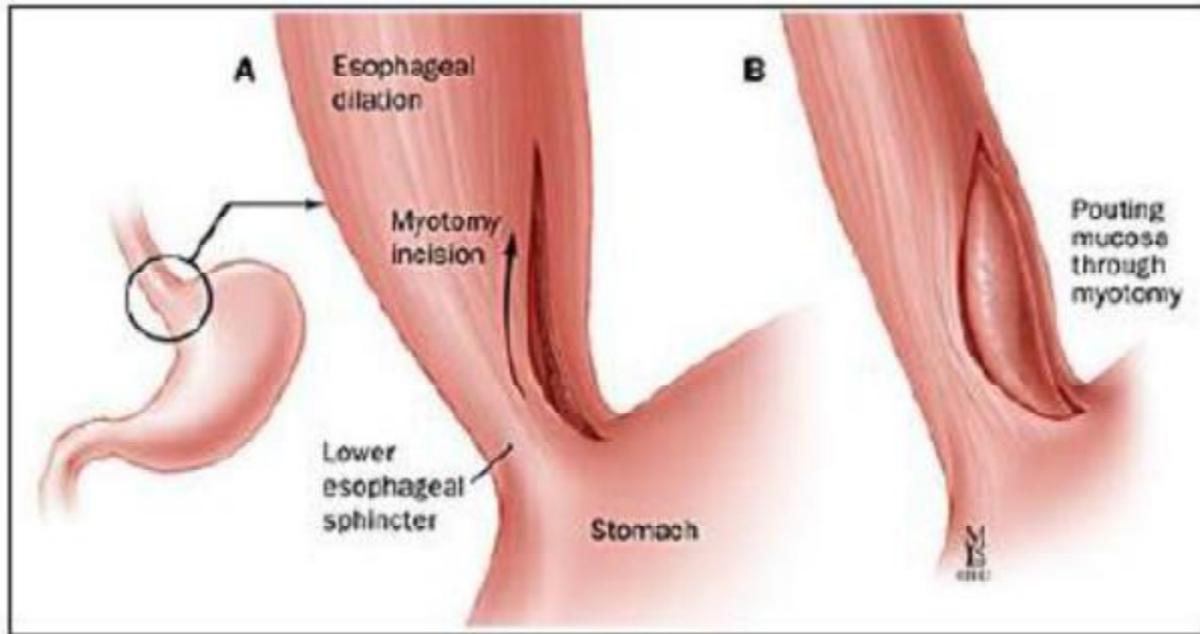
- Injection de toxine botulique : La toxine botulique agit au niveau de la fusion des vésicules d'acétylcholine avec la membrane de la cellule nerveuse en agissant sur le complexe SNARE. Le complexe SNARE permet la fusion entre la vésicule et la membrane pré-synaptique. Ainsi les récepteurs à acétylcholine des cellules musculaires restent vides et les muscles n'entrent pas en contraction. On injecte 20 à 25 unités de toxine botulique dans chaque cadran du SIO. On réalise donc une dénervation chimique permettant la relaxation du cardia (Figure 30). Elle est utilisée en cas de refus ou de contre-indication aux traitements invasifs. Cette technique présente un risque élevé de récurrence (50 % des cas).



**Figure 30** : Schéma de l'injection de toxine botulique.

- Traitement chirurgical : La myotomie d'Heller qui consiste à réaliser une incision longitudinale extra-muqueuse de la couche musculaire du cardia sur une dizaine de centimètres (Figure 31). Cette chirurgie est réalisée par chirurgie classique ou par voie laparoscopique. La myotomie est efficace dans 92 % des cas [29].

Cette technique présente les meilleurs résultats sur le long terme. Le traitement chirurgical est proposé en cas d'échec à la dilatation pneumatique. Les complications possibles sont les perforations et une dysphagie persistante (5 à 10 % des cas).



**Figure 31** : Schéma de la myotomie de Heller.

L'achalasia semble représenter le symptôme le plus invalidant de la triade « AAA » dans la maladie d'Allogrove. Elle entraîne le plus souvent une perte de poids non négligeable associé à un état de fatigue chronique et d'inappétence tant qu'elle n'est pas corrigée. La prise en charge de ce symptôme doit se faire dans les meilleurs délais afin de limiter au maximum la perte de poids et la dégradation de la qualité de vie.

*Dans notre série, tous nos patients accusent des vomissements chroniques dont 2 rapportent une dysphagie associée en rapport avec l'achalasia. Le traitement chirurgical a été instauré chez 3 patients et les 2 autres sont programmés pour la cure sauf que la famille de l'un d'eux refuse l'intervention vue l'amélioration de la symptomatologie rien qu'avec le traitement de l'insuffisance surrénalienne par Hydrocortisone ce qui appuie le fait que cette dernière initie et entretient la symptomatologie digestive.*

### **3- Insuffisance surrénalienne:**

#### **3-1. Définition :**

Le dernier symptôme de la triade Triple-A est constitué par le déficit surrénalien. Sa fréquence est estimée à 70 % dans la maladie d'Allgrove. D'une manière générale, ce déficit reste cantonné à un hypocortisolisme périphérique isolé. Les patients présentent souvent une insuffisance de réserve s'aggravant au cours du temps. La réponse au test dynamique n'est donc pas nulle (test au synacthène®, activité rénine plasmatique couché -debout). Ce déficit s'installe progressivement et l'âge de survenu est très variable, allant de la première à la troisième décennie, favorisant encore l'errance diagnostique. Néanmoins, ce déficit peut également toucher la fonction minéralo-corticoïdienne et la fonction androgénique.

Avant que le syndrome Triple A ne soit documenté, les patients étaient considérés comme des addisonniens (insuffisance surrénalienne lente primitive). D'ailleurs, il existe toujours un retard diagnostique, car le syndrome Triple-A ne s'impose pas si facilement pour le praticien, surtout si le tableau clinique général est pauvre

#### **3-2. Diagnostic positif :**

Classiquement, dans leur première décennie de vie, les enfants Triple-A présentent plusieurs épisodes hypoglycémiques. Parfois, la cortisolémie très basse engendre un état comateux, conséquence d'une hypoglycémie majeure (glycémie inférieur à 0,4 g/l) [18]. Le cortisol a pour fonction, parmi d'autres, d'induire la néoglucogenèse.

Sur le plan dermatologique, une mélanodermie est présente dans trois quarts des cas (Figure 32 et 33) ; elle se constitue progressivement lorsque le déficit glucocorticoïde est déjà ancien et le taux d'ACTH suffisamment élevé [30]. D'autres anomalies dermatologiques, à partir de l'étude de vingt malades atteints de syndrome d'Allgrove, ont été rapporté : une kératodermie palmoplantaire fissuraire et une horripilation [ 31].



**Figure 32** : Mélanodermie diffuse sur les plis et les zones du frottement (hanches et sternum).



**Figure 33** : Mélanodermie évidente sur les lèvres et la muqueuse

Les patients présentant les signes d'insuffisance surrénalienne (ACTH plasmatique > 80 ng/L à 8h, cortisol plasmatique effondré, hyponatrémie : < 135mmol/l et hyperkaliémie : > 4,5 mmol/l) reçoivent un bilan complet permettant de mettre en place un traitement substitutif d'emblée, à vie, évitant ainsi la survenue d'épisodes de décompensation.

*Dans notre étude, tous nos patients ont un taux d'ACTH élevé (100 % des cas), et la cortisolémie n'a été dosée que chez un seul patient revenue effondrée. L'hyponatrémie avec l'hyperkaliémie sont retrouvées dans 40% des cas.*

### 3-3. Diagnostic différentiel :

- Tuberculose surrénalienne.
- Rétractation corticale (maladie auto-immune).
- Iatrogénie (*chirurgie*, kétoconazole, mitotane).
- Maladie de système (*hémochromatose*, amyloïdose, sarcoïdose, maladie de Wilson).
- Envahissement des glandes surrénales lors de cancer
- Infections (*syphilis*, VIH, CMV, toxoplasmose, cryptococcose).
- Hémorragie bilatérales des surrénales
- Thrombose surrénalienne : syndrome des anti-phospholipides
- Adrénoleucodystrophie (maladie lié au chromosome X)
- Bloc enzymatique: déficit en 21-hydroxylase, 11 $\beta$ -hydroxylase ou 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase.

### 3-4. Traitement de l'insuffisance surrénalienne :

Le traitement est basé sur l'apport exogène de glucocorticoïdes, de minéralocorticoïdes, voir de DHEA si besoin. Le traitement sera instauré dès la carence établie et sera poursuivi à vie par le patient.

- Apport de glucocorticoïdes : le traitement substitutif est à base d'hydrocortisone en une prise matinale voire en deux prise, matin et midi (voire 16h)

afin, de respecter le cycle nycthémeral physiologique du cortisol (pic plasmatique à 8h). La prise du matin étant plus forte que celle de midi. La posologie est adaptée selon le déficit, le sexe, le poids et l'état de stress du patient.

- Apport de minéralocorticoïdes : traitement par apport de Fludrocortisone (fluoro-9- $\alpha$ -hydrocortisone) à la posologie de 25 ou 50  $\mu$ g en une ou deux prises.

- Apport de DHEA : généralement, apport entre 25 à 50 mg de DHEA synthétique préparé sous forme de gélule, à raison d'une prise par jour.

***Tous nos patients sont mis sous traitement à base d'Hydrocortisone 15mg/m<sup>2</sup>/j généralement en 2 à 3 prises avec augmentation des doses dans les états de stress et infectieux. Une carte d'insuffisant surrénalien leur est délivrée.***

### **3-5. Suivi clinico-biologique :**

Un bilan régulier est pratiqué pour contrôler le bon équilibre du patient. Pour cela, on dose l'ACTH, la DHEA, la 17-hydroxyprogestérone, le cortisol libre urinaire voire le cortisol libre salivaire, ainsi qu'une glycémie à jeun et un ionogramme sanguin.

Les tests dynamiques sont effectués pour juger de la progression des déficits surrénaliens.

Le but du traitement substitutif consiste à avoir des valeurs d'ACTH dans les normes, preuve d'un bon rétro-contrôle du cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, une pression sanguine également dans la norme (13/08 mmHg) ainsi qu'une réserve androgénique satisfaisante.

Les patients Triple-A doivent être éduqués afin de connaître tous signes de décompensation de leur insuffisance surrénalienne (fièvre, troubles digestifs, asthénie intense) ou tous événements pouvant induire une décompensation :

- arrêt de traitement.
- acte chirurgical / traumatisme / stress / infection.
- régime désodé / perte de sel (vomissement, forte diarrhée, sueurs profuses).

- efforts physiques majeurs.
- médicaments (laxatifs, diurétiques, opiacés, sédatifs).

Pour cela, les patients Triple-A ont en permanence sur eux de l'hydrocortisone injectable (sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone dosée à 100 mg). De plus, ils doivent doubler les doses de corticoïdes en cas de fièvre, d'infection ou de stress.

*Le suivi clinique de nos patients est satisfaisant chez 3 patients dont 2 sont opérés et un seul refusant l'intervention. L'évolution est défavorable chez une seule patiente pour des raisons de mauvaise observance thérapeutique et de non réalisation de cure chirurgicale (programmée). On n'a pas encore de recul pour une seule patiente qui vient d'être opérée et chez qui on vient d'instaurer le traitement de l'insuffisance surrénalienne. Le bilan électrolytique de nos patients revient normal à chaque contrôle avec une tendance à la baisse du taux d'ACTH dans 60% des cas où il a été contrôlé.*

#### **IV- Atteinte neuropathique associée au syndrome Triple-A:**

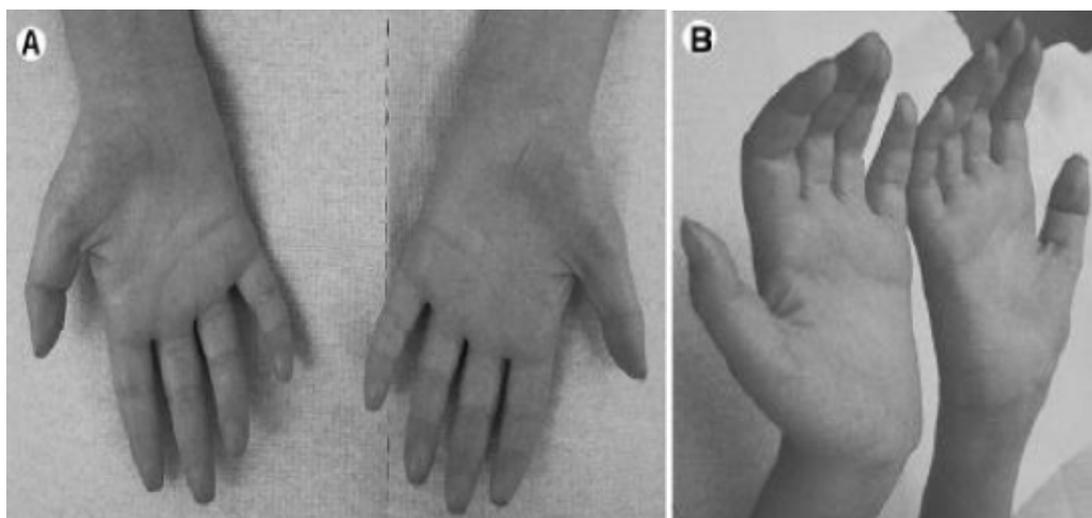
Les manifestations neurologiques associées au syndrome Triple-A ont été longtemps ignorées et rarement explorées. Cette association dénomme le syndrome en quadruple-A. En effet, les descriptions dans la littérature sont peu fréquentes et lorsqu'un patient présente un tableau neurologique prédominant devant la triade symptomatique habituelle, cela rend le diagnostic complexe. Ceci permet d'expliquer que de nombreux patients soient diagnostiqués comme ayant la maladie d'Allgrove que très tardivement. Le symptôme neurologique le plus fréquemment décrit est la dysautonomie (dystonie neurovégétative), avec un dérèglement global du système neurovégétatif [32]. Les signes pyramidaux, les signes périphériques et les troubles issus du bulbe cérébral (rythme cardiaque, respiration et pression artérielle) sont aussi largement évoqués [33].

## 1. Manifestations neurologiques :

Les différents symptômes observés sont :

- neuropathie périphérique chronique.
- syndrome pyramidal : perturbations de la motricité volontaire.
- dépérissement distal avec déformations orthopédiques (*pes cavus* : exagération pathologique de la voûte plantaire, rétractation du tendon calcanéen).
- déficit sensoriel : hypoesthésie distale (peu fréquent néanmoins).
- dystonie neurovégétative : hypotension orthostatique, dysfonctionnement vésical, diarrhée ou constipation, dysfonctionnements sexuels (impuissance, éjaculation rétrograde), dyshidrose palmo-plantaire.
- déficiences faciales et bulbaires : insuffisance vélo-pharyngée induisant une voix nasonnée (rhinolalie) typique des patients Triple-A ; amyotrophie ou parésie de la langue, fasciculation linguale, déficience du muscle orbiculaire de la bouche.
- ataxie cérébelleuse : défaut de coordination fine des mouvements volontaires.
- amyotrophie des membres : prédominance pour l'éminence hypothénar (Figure 34).
- perturbations cognitives : léger retard mental, perturbation de la mémoire.
- – symptômes neuro-ophtalmiques : réactivité pupillaire anormale, dysfonctionnement du nerf optique (anisocorie, aréflexie pupillaire, atrophie du nerf optique).

Pour les patients Triple A, le tableau neurologique se compose de ces différents éléments symptomatologiques [34]. Il n'y a pas de règle précise, les intensités peuvent varier mais la lente dégradation des symptômes semble être la seule notion commune à l'ensemble des patients présentant la maladie d'Allgrove [35,36].



**Figure 34** : A- Vue frontale et B- vue oblique montrant une amyotrophie des muscles hypothénars des 2 mains

*Aucun de nos patients n'a présenté jusque là une manifestation neurologique faisant suspecter une atteinte neuropathique du syndrome. Ceci impose une surveillance et un examen neurologique complet à chaque contrôle.*

## **2. Tests diagnostiques utilisés en neurologie :**

### ***Le reflex ostéo-tendineux (ROT) :***

Le ROT est un réflexe polysynaptique d'étirement composé de deux éléments : une voie monosynaptique excitatrice ou "réflexe myotatique" (entraînant la contraction du muscle qui a été étiré) et une voie polysynaptique entraînant le relâchement du muscle antagoniste du muscle étiré. Le test se pratique fréquemment sur

le tendon achilléen, rotulien, bicipital, tricipital, cubito-pronateur ou stylo-radial et permet d'étudier selon le cas une racine nerveuse.

***L'électromyogramme (EMG) :***

EMG consiste à stimuler un tronc nerveux à l'aide d'un choc électrique bref. Ensuite, on recueille la réponse d'un muscle distal faisant partie du territoire moteur du nerf stimulé à l'aide d'une électrode collée sur celui-ci. Le nerf est stimulé en deux points de son trajet. La réponse du site de stimulation proximal est recueillie après celle du distale. Le temps de latence entre les deux réponses correspond au temps de conduction sur le tronc nerveux entre les deux points de stimulation. La longueur du nerf entre les deux points de stimulation est mesurée directement sur la peau. Le rapport de cette distance au temps de conduction représente la vitesse de conduction nerveuse motrice.

A l'EMG les patients Triple A montrent une dénervation distale active. Les amplitudes sensorielles ainsi que la vitesse de conduction semblent moins fréquemment altérées.

***Le réflexe de clignement (blink reflex) :***

Le blink réflexe utilise des électrodes de surfaces placées sur la partie inférieure des muscles orbiculaires des paupières. Par la suite, on stimule le nerf sus-orbitaire à l'aide d'une cathode et d'une anode. On enregistre la réponse primitive de clignement qui est homolatérale à la stimulation puis la réponse secondaire qui est bilatérale et plus prolongée. Ce test permet d'étudier la conduction proximale des nerfs de la face (nerfs V et VII) [36].

***Le réflexe cutané sympathique (RCS) :***

L'activité sympathique cutanée peut être évaluée par l'étude de la réponse du RCS. Ce test explore le changement de voltage au niveau de la peau lié à l'activation des glandes sudoripares en réponse à divers stimuli. Le stimulus le plus courant est un stimulus électrique délivré le plus souvent de façon controlatérale au site de recueil

(nerf médian au poignet, nerf tibial à la cheville), avec une intensité égale au seuil moteur. Le RCS explore alors un arc reflexe dont la voie afférente est constituée par les fibres sensibles myélinisées [37].

### **3. Diagnostics différentiels :**

La difficulté diagnostique de maladie d'Allgrove se pose généralement lorsque le patient consulte pour des troubles neuropathiques quand bien même les signes d'achalasie ou d'insuffisance surrénalienne restent discrets ou inexistants. Dans ce cas de figure, la grande variété d'expression clinique conjuguée aux résultats atypiques de l'EMG entraîne une errance diagnostique importante.

Les autres syndromes ou maladie évoqués sont [38]:

- La sclérose latérale amyotrophique juvénile
- L'ataxie spino-cérébelleuse
- L'amyotrophie spinale
- Les myopathies mitochondriales
- L'adrénoleucodystrophie
- La sclérose en plaque
- Le syndrome de Charcot-Marie-Tooth type 1 et 2.

#### 4. Prise en charge de l'atteinte neuropathique :

Les neuropathies associées à la maladie d'Allgrove imputent très fortement la qualité de vie des patients surtout qu'à l'heure actuelle, aucun traitement ne peut leur être proposé. Seule l'hypotension orthostatique peut être corrigée par des médicaments type alpha-1-sympathomimétiques directes (midodrine : Gutron®)[36].

#### **V- Suivi pluridisciplinaire :**

Si le diagnostic est posé précocement ou que les premiers symptômes sont intenses, les patients atteints du syndrome triple-A doivent atterrir immédiatement dans un service d'endocrinologie pédiatrique où on réalise des tests dynamiques et des dosages pour surveiller la fonction endocrine générale des glandes surrénales.

Un bilan régulier en neuro-ophtalmologie est effectué afin de surveiller l'apparition de kératites punctiformes superficielles et d'atrophie du nerf optique.

Les troubles dysphagiques très invalidants sont pris en charge par un gastro-entérologue qui réalise régulièrement des manométries, des pH-métries pour surveiller l'évolution de l'achalasia et éventuellement d'un reflux gastro-œsophagien surajouté.

Le neurologue réalise régulièrement des bilans et son rôle devient prépondérant au fur et à mesure que la pathologie progresse. Le fait d'effectuer ces bilans neurologiques complets et réguliers permet d'avoir une bonne idée de l'atteinte et de la vitesse de progression de ces neuropathies.

Le succès postopératoire immédiat de la cure d'achalasia est estimé à 89% avec un taux de mortalité <1%. A long terme l'évolution est très bonne avec disparition complète de la gêne digestive dans 95% des cas [39].

***Nos patients sont régulièrement suivis en consultations de gastro-entérologie, d'endocrinologie et de chirurgie pédiatriques.***

# RECOMMENDATIONS

- Devant toute dysphagie et tous vomissements chroniques un TOGD doit être réalisé.
- Un TOGD objectivant une sténose avec un mégaoesophage en amont doit être complété par une FOGD pour étayer la nature fonctionnelle de la sténose et explorer la qualité de la muqueuse et de la lumière œsophagienne.
- La manométrie œsophagienne est un outil clé pour le diagnostic certain du mégaoesophage mais aussi pour sa classification.
- Devant toute découverte radio-endoscopique d'un mégaoesophage, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher la notion d'alacrymie et de mélanodermie qui doivent être confirmés par un test de Schirmer et le dosage de l'ACTH pour une orientation syndromique 3 A.
- Vice versa, devant toute insuffisance surrénalienne et/ ou une alacrymie, l'interrogatoire doit rechercher des signes digestifs pouvant orienter vers un mégaoesophage.
- La mélanodermie doit être différenciée de la cyanose.
- Après avoir posé le diagnostic du syndrome 3A, un traitement à base d'Hydrocortisone doit être instauré en urgence pour éviter les troubles glycémiques et hydro-électrolytiques parfois très sévères.
- Un traitement symptomatique de l'hypolacrymie par larmes artificielles et pansement occlusifs doit être mis en route avant l'installation des 1<sup>ers</sup> signes de gêne oculaire.
- La cure chirurgicale de l'achalasie doit être réalisée le plutôt possible afin de permettre un état nutritionnel et un développement staturo-pondéral satisfaisant des patients.

- ➔ L'approche thérapeutique et le suivi des patients doivent être pluridisciplinaires entre gastro-entérologue pédiatre, endocrinologue pédiatre, chirurgien pédiatre et ophtalmologue.
- ➔ Un contrôle clinique trimestriel est nécessaire dès que le traitement est mis en route, consistant à surveiller l'amélioration des manifestations cliniques (digestives, mélanodermie), évaluer le statut staturo-pondéral, la prise de TA.
- ➔ Un contrôle biologique trimestriel est également nécessaire dès que le traitement est mis en route, consistant à surveiller les perturbations glycémiques et électrolytiques ( $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ ) ainsi que l'évolution du taux d'ACTH et de cortisolémie sous traitement d'Hydrocortisone.

# CONCLUSION

Le syndrome Triple-A est une maladie génétique neuro-endocrinienne d'une grande hétérogénéité clinique, rendant l'approche difficile au sein de cette maladie et présentant une errance diagnostique importante.

C'est une maladie qui associe une Alacrymie, une Achalasie et une insuffisance surrénalienne, avec parfois l'association de symptomatologie neurologique qualifiant ainsi le syndrome de quadruple-A.

La symptomatologie digestive du syndrome, faite de vomissement et de dysphagie, en rapport avec l'achalasie, semble être la plus invalidante avec un retentissement considérable sur la bonne croissance de l'enfant. Cette symptomatologie est déclenchée et entretenue par l'insuffisance surrénalienne. Cependant, l'instauration d'un traitement à base d'Hydrocortisone doit être faite dès que le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est posé, pour guetter toute complication hydro-électrolytique parfois grave pouvant engendrer le pronostic vital. Ce traitement sert aussi à couper la chaîne d'entretien de la symptomatologie digestive avant la cure chirurgicale de l'achalasie. Le traitement symptomatique de l'alacrymie est à ne pas négliger avant l'installation des premiers signes de gènes oculaires.

L'évolution après la prise en charge thérapeutique du syndrome est généralement excellente, sous réserve d'une bonne observance thérapeutique et un bon suivi des patients qui reprennent un mode de vie plus confortable avec une reprise de croissance normale.

# RESUME

Le syndrome Triple-A ou maladie d'Allgrove, est une maladie génétique complexe, multi-systémique et très rare. Il est caractérisé par une triade symptomatologique qui explicite le sigle « AAA » issu de l'anglais : *Alacrimia*, *Achalasia* et *Adrenal insufficiency*. A ce tableau typique « AAA », se greffent des perturbations neurologiques sévères, parfois très invalidantes, touchant le système nerveux central, autonome et périphérique, qualifiant alors le syndrome de quadruple-A.

De ce fait, le syndrome Triple-A apparait comme étant un syndrome neuro-endocrinien engendrant une symptomatologie atypique, complexe et variée ce qui augmente le risque d'errances diagnostiques. Le diagnostic précoce parait un élément indispensable à la prise en charge spécialisée qui doit être adaptée au profil symptomatologique de chaque patient.

L'objectif de notre travail est d'une part d'explicitier le syndrome en en définissant les grandes composantes, et d'autre part, de mettre en relief les trois symptômes caractéristiques de ce syndrome. On rapporte notre expérience avec 5 patients, 4 garçons et 1 fille, dont l'âge varie entre 15 mois et 9 ans. Dans la majorité des cas le tableau révélateur du syndrome est digestif, fait de vomissements chroniques et dysphagie. Le bilan étiologique révèle la triade mégaœsophage, alacrymie et insuffisance surrénalienne. Le traitement substitutif en hydrocortisone a été instauré pour tous nos patients avec bonne évolution de la symptomatologie, sous réserve d'une seule patiente chez qui le traitement vient d'être administré. Trois patients ont bénéficié d'une cure chirurgicale de l'achalasia et les 2 autres sont programmés pour cette cure, dont l'un d'eux refuse l'intervention chirurgicale. L'étude génétique cherchant la mutation du gène AAAS n'a pas été faite pour des problèmes de moyens des familles.

**FIGURES**

**TABLEAUX**

**ET ANNEXES**

**Figure 1** : Image montrant l'hyperpigmentation des lèvres avec un pansement occlusif de l'œil droit comme traitement symptomatique de la xérophtalmie.

**Figure 2** : A / TOGD montrant le mégaoesophage et de la sténose du bas œsophage. B/ FOGD : mégaoesophage

**Figure 3** : A/ image de l'enfant montrant l'hyperpigmentation périorbitaire avec une cicatrice frontale en rapport avec une chute secondaire à l'hypoglycémie. B/ hyperpigmentation des mamelons. C/ hyperpigmentation ombilicale et péri-ombilicale. D/ hyperpigmentation des mains

**Figure 4** : A/ TOGD : mégaoesophage avec sténose du bas œsophage. B/ FOGD : cardia très serré avec dilatation de l'œsophage en amont.

**Figure 5** : hyperpigmentation des lèvres de l'enfant

**Figure 6** : A/ TOGD : dilatation et sténose du bas œsophage.

B/ FOGD : mégaoesophage.

**Figure 7** : A/ hyperpigmentation des lèvres.

B/ hyperpigmentation des mamelons de l'enfant

**Figure 8** : A/ TOGD : dilatation et sténose du bas œsophage.

B/ FOGD : mégaoesophage avec un cardia s'ouvrant après stimulation

**Figure 9** : A/ hyperpigmentation des lèvres, des mamelons et de la face dorsale des mains. B/ Test de Schirmer confirmant l'alacrymie (limite de la partie mouillée du papier buvard au bout de 5 min).

**Figure 10** : A/ TOGD : mégaoesophage avec sténose du bas œsophage.

B/ FOGD : dilatation de l'œsophage avec œsophagite mycosique.

**Figure 11** : Répartition des malades en fonction de la tranche d'âge

**Figure 12** : Répartition des malades en fonction du sexe

**Figure 13** : Répartition des cas en fonction de leur niveau socio-économique.

**Figure 14** : Répartition des cas en fonction de l'origine géographique

**Figure 15** : Ensemble des antécédents personnels et familiaux de nos patients.

**Figure 16** : Répartition des cas en fonction du mode de révélation du syndrome

**Figure 17** : Répartition des cas en fonction des manifestations cliniques

**Figure 18** : Ensemble des TOGD de nos patients

(Archives d'opacifications digestives de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique, CHU Hassan II-Fès)

**Figure 19** : Ensemble des FOGD de nos patients

(Archives d'endoscopie de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique, CHU Hassan II-Fès)

**Figure 20** : Répartition des cas selon leur évolution clinique sous traitement

**Figure 21** : Répartition des cas selon l'évolution de la symptomatologie clinique.

**Figure 22** : Evolution des patients opérés et non opérés

*Figure 23* : le chromosome 12

*Figure 24* : Schéma illustrant les hypothèses du mécanisme pathogénétique dans la maladie d'Allgrove.

*Figure 25*: représentation schématique du test de Schirmer.

*Figure 26* : Imagerie d'un transit baryté oeso-gastro-duodéal montrant un mégacœsophage.

**Figure 27** : Manométrie œsophagienne et anomalies de relaxation lors d'une achalasie.

**Figure 28** : FOGD montrant un cardiospasme.

*Figure 29* : Schéma de la dilatation pneumatique.

**Figure 30**: Schéma de l'injection de toxine botulique.

*Figure 31* : Schéma de la myotomie de Heller.

**Figure 32** : Mélanodermie diffuse sur les plis et les zones du frottement (hanches et sternum).

**Figure 33** : Mélanodermie évidente sur les lèvres et la muqueuse buccale

**Figure 34** : A- Vue frontal et B- vue oblique montrant une amyotrophie des muscles hypothénars des 2 mains

**Tableau 1** : Répartition des malades en fonction de l'âge d'apparition de la symptomatologie

**Tableau 2** : Répartition des malades en fonction du délai de leur consultation

**Tableau 3** : Perturbations biologiques de nos patients

**Tableau 4** : Evolution biologique des patients sous traitement

**Annexe 1 :** Tableau conciliant les normes retenues pour le test de Schirmer.

> 15 mm	Normal
14 - 9 mm	Hypolacrymie moyenne
8 - 4 mm	Hypolacrymie modérée
< 4 mm	Hypolacrymie sévère / Alacrymie

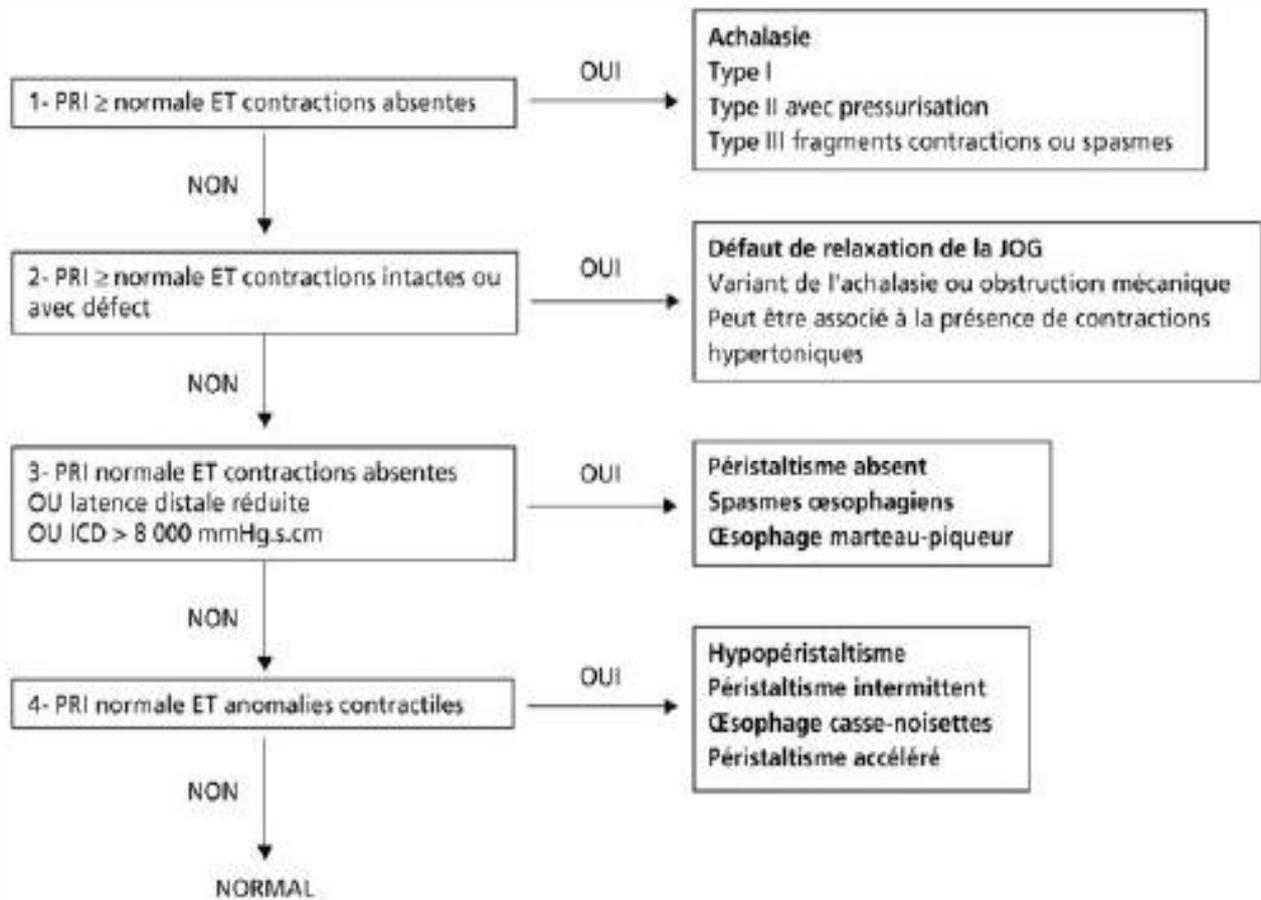
**Annexe 2 :** Les spécialités remboursables utilisées dans l'alacrymie.

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

**Annexe 3 : Grille utilisée pour établir le score d'Eckardt.**

Score	Symptômes			
	Perte de poids (kg)	Dysphagie	Douleur retro-sternale	régurgitation
0	Non	Non		
1	<5	Occasionnelle		
2	5-10	Quotidienne		
3	>10	A chaque repas		

**Annexe 4 : Arbre dichotomique de la classification de Chicago dans l'achalasia.**



# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial gluco-corticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978;1:1284—6.
- [2] Lahmidani N, El Yousfi M, Benajah D, El Abkari M, Ibrahimi A. Syndrome d'Allgrove chez un patient aux antécédents de sté-nose hypertrophique du pylore. À propos d'un cas avec revue de littérature. *Acta Endosc* 2012;42:52—3.
- [3] Chiheb S, Slaoui Z, Nejjam F, Habibeddine S, Lakhdar H. All-grove's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1043—5.
- [4] Cherif Ben Abdallah et al., A Tunisian Patient with Two Rare Syndromes: Triple A Syndrome and Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism *Horm Res Paediatr* 2014;82:338–343.
- [5] Janet MC, Michael JM. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *PANS* 2003;100:5823—7.
- [6] Sallami D, Bouassida W, Frikha F, Triki C, BenZina Z, Ben Salah S, et al. Syndrome d'Allgrove : à propos d'une famille. *J FrOphtalmol* 2006;29:418—21.
- [7] F. Kallabi, L. Boudjella, A. Tebaibia, H. Kamoun. Étude génétique du Syndrome d'Allgrove dans la région du Maghreb : histoire de mutation majoritaire et effet fondateur. *SFE Lyon 2014 / Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 336–340*
- [8] Stirnimann CU, Petsalaki E, Russell RB, Müller CW. WD40 proteins propel cellular networks. *Biochem Sci.* 2010 and :565–74, 35(10).
- [9] A., Alberts B. Johnson. *Biologie moléculaire de la cellule*. s.l. : Lavoisier, 5ième édition.

- [10] Koehler K, Brockmann K. Axonal neuropathy with unusual pattern of amyotrophy and alacrima associated with a novel AAAS mutation p.Leu430Phe. *Eur J Hum Genet.* 2008 ; 16 : 1499–1506.
- [11] Khelif K, De Laet MH. Achalasia of the cardia in Allgrove's syndrome : histopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003 ; 27 : 667–672.
- [12] M. ENDERLIN Thibaut Samuel. LE SYNDROME TRIPLE-A : MALADIE D'ALLGROVE ; DE L'ANOMALIE FONCTIONNELLE NUCLEAIRE AUX NEUROPATHIES PERIPHERIQUES.META-ANALYSE ET ETUDE DE CAS CLINIQUES.
- [13] Kann O, Kovacs R. Mitochondria and neuronal activity. *Am J Physio Cell.* 2007 ; 292 : C641–657 .
- [14] Baron M, Kudin AP. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35 : 1228–1231.
- [15] Storr HL, Kind B et al. Deficiency of ferritin heavy-chain nuclear import failure caused by triple A syndrome implies nuclear oxydative damage as the primary disease mechanism. *Mol Endocrinol.* 2009 and 2086–94., 23 :.
- [16] Storr HL, Kind B et al. Deficiency of ferritin heavy-chain nuclear import in triple a syndrome implies nuclear oxidative damage as the primary disease mechanism.2009.Mol Endocrinol.(12):2086–94
- [17] Lee HC, Wei YH. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. *Exp Biol Med.* 2007 and 232:592–606.

- [18] Clark AJL, Weber A. Adrenocorticotropin insensitivity Syndromes. *Endocrine Reviews*, 1998; 19:828–43.
- [19] Nakajima, Kiyokazu MD, Wasa, Masafumi MD, Kawahara, Hisayoshi MD, Soh, Hideki MD, Taniguchi, Eiji MD, Ohashi, Shuichi MD, Okada, Akira MD, FACS laparoscopic Esophagomyotomy With Dor Anterior fundoplication in child with Achalasia, surgical laparoscopy and endoscopy percutaneous technique : volume 10(4), August 2000, pp 236–238.
- [20] Moore PSJ, Couch RM, Perry YS, Shuckett EP, Winter JSD. Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrimia. *Clin Endocrinol*, 1991; 34:107–14.
- [21] report.2004, Brian P Brooks et al. Triple-A syndrome with prominent ophthalmic features and a novel mutation in the AAAS gene: a case and :4–7, 24.
- [22] Flament J, Starck D. Œil et pathologie générale. Rapport SFO 1997. Edition Masson, Paris ; 1997, p. 548–9.
- [23] Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M. Triple A syndrome: genotype–phenotype assesement. *Clin Genet*, 2003; 63: 415–7.
- [24] Santo RO, Golbert MB, Akaishi PM, Cruz AA, Cintra MB. Giant dacryocystocele and congenital alacrimia in lacrimo–auriculo–dento–digital syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013 and 67– 8, 29(3).
- [25] Eckardt, A. J. & Eckardt, V. F. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011 :10 and 1038.
- [26] Hépatogastro. Volume 20, Number 1, 32–45, Janvier 2013, Dossier thématique : Troubles moteurs de l'oesophage.

- [27] Robert M, Poncet G, Mion F, Boulez J. Results of laparoscopic Heller myotomy without antireflux procedure in achalasia. Monocentric prospective study of 106 cases. *Surg Endosc.* 2008 and :866–74., 22 (4).
- [28] Roman S, Nicolino M, Mion F. Triple-a syndrome: a rare etiology of adult achalasia. *Dig Dis Sci.* 2005 Mar and 50(3):440–2.
- [29] Boeckxstaens GE, Annese V, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*, 2011 and 1807–1816., 364 :.
- [30]. Jones D, Kay M, Craigen W, McCabe E, Hawkins H, Dominey A. Coal-black hyperpigmentation at birth in a child with congenital adrenal hypoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:323–6. Grant et al.
- [31] Grant DB, Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinowska M, MillaPJ, Petrykowski WV, et al. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. *Arch Dis Child* 1993;68:779–82.]
- [32] Kimber J, McLean BM et al. Allgrove or 4"A" syndrome : an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 : 74 and 654–57.
- [33] Houlden H, Smith S et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain.* 2002 : 125 and 2681–90.
- [34] Miroslav Dumic, Nina Barisic et al. Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012 : 171 and 1453–59.

- [35] Mazzone L, Postorino V et al. Longitudinal neuropsychological profile in a patient with triple A syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2013:604921.
- [36] Abhijit Dixit MD, Gabriel Chow MD, Ajoy Sarkar MSc. Neurologic Presentation of Triple A Syndrome. *Pediatric Neurology* 45 (2011) 347– 349
- [37] Léger J. M, Mas J. L. *Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples.* Vol 1. Wolters Kluwer France and 2003.
- [38] Vallet A.E, Verschueren A et al. Neurological features in adult Triple-A (Allgrove) syndrome. *J Neurol.* 2012 :259 and 39–46.
- [39] Avtan L, Avci C, Guvenc H, Igci A, Ozmen V. Laparoscopic myotomy for oesophageal achalasia – adding an reflux procedure is not always necessary. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 35–38.