



L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES PAR DEFICIT EN 21- HYDROXYLASE : Aspects pratiques de prise en charge et suivi

Mémoire présenté par

Docteur Molisho Katambwe Daddy

Né le 08/10/1984

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité en médecine

Option : PEDIATRIE

Dr. ABOURAZZAK Sana
Professeur Agrégée
Pédiatrie
CHU de Fes

Sous la direction de : Professeur Sana Abourazzak

Professeur MOUSTAPHA HIDA

Pr MOUSTAPHA HIDA
Chef de Service de Pédiatrie et des Urgences Pédiatriques
HOPITAL MÈRE - ENFANT
FES
INPE : 141146118

Session Juin 2023

IN MEMORIAM

À mon feu Père, Jean-Berckmans *MOLISHO YADI*

Véritable Homme de vision, la vie nous a arraché précocement de ta présence et de ton affection, tu n'auras pas eu le temps de récolter ce que tu as semé, à mon jeune frère Eulethere Molisho Ramazani, la mort n'arrêtera jamais l'amour que nous te portons ; puissiez-vous reposer en paix dans la terre de nos ancêtres.

EPIGRAPHE

**« Heureux est l'homme qui
demeure ferme dans l'épreuve ;
car après avoir prouvé sa fermeté,
il recevra la couronne de victoire,
la vie éternelle que Dieu a promise
à ceux qui l'aiment »**

Jacques 1,12

DEDICACES

À ma Mère Albertine KILEMA FATUMA

Puisse Dieu te récompenser un jour pour tous les sacrifices que tu as consentis à l'endroit de mes frères et moi ainsi qu'à tous les membres de la famille.

Je t'aime.

À ma petite famille je cite Faida Rongavi, Marie Albertine Eliora Molisho Kilema, Juan Berchmans Molisho Yadi.

Ce travail est votre.

A mes Sœurs et frères : Fatou LIFONZA, Nathalie WALENGO, Christian MULAJA, Mariam MOLISHO, Laetitia MOLISHO, Herwig Molisho, Yolande MOLISHO et Jonathan MOLISHO

Ayons toujours pour chacun d'entre nous cet amour et cette collégialité dans l'espoir qu'un jour chacun d'entre nous arrivera à sa quête.

La lutte continue !

A la grande famille MOLISHO : mes tantes et oncles, cousines et cousins.

REMERCIEMENTS

Nous remercions L'Éternel Dieu tout puissant, le maître de toute vie et de toute chose, pour son amour, sa bonté, sa fidélité, sa miséricorde et sa compassion. Qu'il soit glorifié, lui qui nous a permis de rédiger et présenter ce travail.

À la fin de notre formation, nous aimerions nous acquitter d'un agréable devoir, celui de ne remercier toute personne qui nous a soutenues durant notre formation.

Nos remerciements s'adressent :

- À notre maître, Professeur Hida Moustapha, chef de service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire Hassan II Fès, scientifique de grand renom, professionnel dans ses enseignements, et bon père de famille ; trouvez ici l'expression de notre gratitude.

- À notre maître, Professeur Sana Abourazzak pour avoir accepté la direction de ce travail malgré ses nombreuses occupations. Que notre humble remerciement vous parvienne.

- Aux autorités académiques de la faculté de médecine et de pharmacie Sidi Mohamed Ben Abdallah ainsi qu'à tout le corps professoral du service de pédiatrie, qui ont fait de leur mieux pour que nous terminions notre 3^{ème} cycle en Pédiatrie.

- Au service de pédiatrie du CHU Hassan II Fès pour nous avoir fourni un cadre agréable pour la réalisation de notre cursus.

Notre profond sentiment de gratitude s'adresse également aux familles Romain Molisho, Dr Didier MOLISHO, Me Eleuthère MOLISHO, Victor MOLISHO, Donation Rongavi, Dr Robert Bavi ,Mr Kinsala Glory pour leur soutien dans les moments où nous avons eu besoin d'eux.

Et enfin, nous remercions d'une manière particulière nos camarades et compagnons de lutte du service de pédiatrie, ce voyage nous a légué beaucoup de bons souvenirs.

Daddy Adalbert MOLISHO KATAMBWE

LISTE DES ABREVIATIONS

<u>CHU</u>	: Centre Hospitalier Universitaire
<u>11 β OH</u>	: 11 β Hydroxylase
<u>17 OHP</u>	: 17 Hydroxy Progestérone
<u>21-OH</u>	: 21 Hydroxylase
<u>3β HSD</u>	: 3 β Hydroxystéroïde Déshydrogénase
<u>AC</u>	: Âge Chronologique
<u>ACTH</u>	: Hormone Adrenocorticotropique
<u>ADS</u>	: Anomalie De Différenciation Du Sexe
<u>AO</u>	: Âge Osseux
<u>CYP 17</u>	: Gène De La 17 α Hydroxylase
<u>CYP11B2</u>	: Gène De La 11 β Hydroxystéroïdes Déshydrogénase
<u>CYP21</u>	: Gène De La 21 Hydroxylase
<u>DHA</u>	: Déshydratation Aigue
<u>FSH</u>	: Follicule Stimulating Hormone
<u>HCS</u>	: Hyperplasie Congénitale Des Surrénales
<u>HSHC</u>	: Hémisuccinate D'hydrocortisone
<u>HTA</u>	: Hypertension Artérielle
<u>LC-MS/MS</u>	: Chromatographie En Phase Liquide Couplée À La Spectrométrie De Masse En Tandé
<u>OGE</u>	: Organes Génitaux Externe
<u>RSP</u>	: Retard Staturo-Pondéral
<u>SDHEA</u>	: Dyhydroepiandrostone Sulfate

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Age de diagnostic des enfants atteints D'HCS -----	16
Tableau 2: Nombre de cas des patients en fonction du motif de consultation -----	18
Tableau 3: circonstances de diagnostic chez les enfants atteints d'HCS -----	19
Tableau 4: Examen urogénital des enfants atteint d'HCS avec un caryotype 46 XX -----	21
Tableau 5: Nombre de cas Présentant des anomalie de l'ionogramme -----	22
Tableau 6: : Incidence des hyperplasies congénitales des surrénales -----	38
Tableau 7: Age moyen au moment de diagnostic selon les séries [123, 124, 125] -----	39
Tableau 8: Répartition des patients en fonction du sexe selon les séries [123, 124, 125] -----	40
Tableau 9: La fréquence de la consanguinité et les cas similaires dans les familles selon les séries -----	40
Tableau 10: Déficit enzymatique en fonction des séries -----	41
Tableau 11: Comparaison des séries dans les formes cliniques [123, 124, 125] -----	42

LISTE DES FIGURES

Figure 1: âge de diagnostic des patients atteints D'HCS -----	16
Figure 2: Répartition des patients selon les sexe d'élevage -----	17
Figure 3: Répartition des enfants selon les Caryotype -----	17
Figure 4: consanguinité parentale des patients atteints d'HCS -----	18
Figure 5: répartition des malade selon le motif de consultation -----	19
Figure 6: Répartition des patients selon la présence d'une déshydratation -----	20
Figure 7 PHOTO C,D Montrant une anomalie de différenciation sexuelle, image du service de néonatalogie au CHU Hassane II de Fès -----	22
Figure 8: Photo A montrant une anomalie de différenciation sexuelle, image du service de pédiatrie A au CHU Mohamed VI de Marrakech -----	22
Figure 9 PHOTO B ADS Avec testicules non palpables et mélanodermie chez un enfant suivi pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique CHU Mohamed VI de Marrakech -----	22
Figure 10: caryotype des enfants atteints d'HCS -----	23
Figure 11: Déficit enzymatique des patients atteints d'HCS -----	Erreur ! Signet non défini.
Figure 12 : Stéroïdogénèse au sein de l'unité foeto-placentaire (D'après White 2006) [15] --	28
Figure 13 Le développement des OGI. -----	29
Figure 14: Le développement des OGE. -----	30
Figure 15: Histologie de la glande surrénale -----	31
Figure 16: Photomicrographie(x160) [20] -----	32
Figure 17: Schéma de synthèse des stéroïdes au sein du cortex surrénalien (d'après Forest 2005). [22] -----	34
Figure 18: : Régulation de la biosynthèse des glucocorticoïdes. -----	36
Figure 19: : Régulation de la biosynthèse des minéralocorticoïdes. -----	37
Figure 20: Polymorphisme et sévérité clinique du déficit en 21- hydroxylase -----	43
Figure 21: Schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase -----	44
Figure 22: Carte génétique du bras court du chromosome 6 -----	45
Figure 23: Mécanismes génétiques de l'HCS par déficit en 21-OH. [116] -----	46
Figure 24: Les différents stades de Prader -----	51
Figure 25: Profil stéroïdien plasmatique par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). [118] -----	52

Figure 26: Illustration de la transmission autosomique récessive.-----	55
Figure 27: L'entretien thérapeutique chez les patients atteints d'HCS en période de croissance [75].-----	58
Figure 28: Aspect pré et postopératoire des OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique CHU Mohamed VI Marrakech. [125] -----	59

PLAN

IN MEMORIAM	1
EPIGRAPHE	3
DEDICACES	4
REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
INTRODUCTION	13
MATERIELS ET METHODES	14
1.1 Patients :	14
1.1.1 Critères d'inclusion	14
1.1.2 Critères d'exclusion	14
1.2 Méthodes	14
1.3 Analyse statistique	15
RÉSULTATS	15
1.1 Données épidémiologiques :	15
1.1.1 Age Diagnostic	15
1.1.2 Sexe assigner à la naissance :	16
1.1.3 consanguinité des parents :	18
1.1.4 Antécédents :	18
1.2 Données cliniques :	18
1.2.1 motif de consultation	18
1.2.2 circonstance de diagnostic	19
1.3 Examen clinique	19
1.3.1 La déshydratation :	19
1.3.2 l'examen uro-génital avec une évaluation du stade	20
1.4 Explorations paracliniques :	22
1.4.1 Biologie :	22
1.4.1.1 Ionogramme sanguin :	22
1.4.1.2 Dosages hormonaux	22
1.4.1.2.1 La 17 OHP :	22

1.4.1.2.2	Testostérone	22
1.4.1.2.3	$\Delta 4$ androstenedione :.....	22
1.4.1.2.4	Cortisol de 8h :	22
1.4.1.2.5	Aldostérone :.....	Erreur ! Signet non défini.
1.4.2	Caryotype	23
1.4.3	Radiologie :.....	23
1.5	ETIOLOGIES :.....	23
1.6	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :.....	24
1.6.1	Traitement médical :	24
1.6.2	Traitement chirurgical :	24
1.7	EVOLUTION ET SUIVI :	24
1.7.1	Les anomalies de croissance :.....	24
1.7.2	Les accidents de décompensation :.....	24
1.7.3	Les effets secondaires du traitement :	25
DISCUSSION	25
1.1	Historique	25
1.2	Rappels sur la glande surrénale :.....	27
1.2.1	Embryologie de la surrénale:.....	27
1.2.2	Histologie de la surrénale : [19].....	31
1.2.3	Biochimie des hormones surrénaliennes:	32
1.3	Épidémiologie.....	38
1.3.1	Fréquence :.....	38
1.3.2	Sexe d'élevage :	39
1.3.3	Consanguinité et cas similaires:	40
1.4	Classification [2] [25]:.....	40
1.4.1	La forme classique :	41
1.4.2	La forme non classique :.....	42
1.5	Le déficit en 21hydroxylase	43
1.5.1	Physiopathologie	43
1.5.2	Génétique de la 21-hydroxylase:.....	44
1.5.3	Manifestations cliniques :.....	49
1.5.4	Explorations biologiques :	51
1.5.5	Explorations morphologiques :	55
1.5.6	Traitement :.....	56

1.5.7	Surveillance	60
1.5.8	Evolution :.....	61
1.5.9	Diagnostic et traitement prénatal	62
1.5.10	Conseil génétique [2, 100, 101].....	63
1.5.11	Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénital des surrénales	63
1.5.12	Nouvelle thérapie :.....	64
CONCLUSION		66
ANNEXES		67
ARBRE DECISIONNEL		71
Résumé		72
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		72

INTRODUCTION

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

L'hyperplasie congénitale des surrénales(HCS) par déficit en 21-hydroxylase est une anomalie de la stéroïdogénèse surrénalienne et constitue l'étiologie la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes de l'enfant. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, s'exprimant le plus souvent par une virilisation du fœtus féminin à des degrés variables.

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

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

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

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

Objectif.

Le but de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, et le suivi ; pour les professionnels de santé susceptibles d'interagir avec les patients atteints

d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase au service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès ; pour leur prise en charge optimale et le parcours de soins de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.

MATERIELS ET METHODES

1.1 Patients :

Notre étude est nature rétrospective, incluant les enfants qui ont été hospitalisés ou suivis au service de pédiatrie, en collaboration avec le service de chirurgie pédiatrique et de génétique du CHU Hassan II de Fès sur une période de 05 ans allant du 01 Octobre 2017 au 31 Octobre 2022 ; chez qui le diagnostic de l'HCS a été retenu.

1.1.1 Critères d'inclusion

Tous les dossiers des patients admis au service pour HCS par déficit en 21-OH entre 2017 et 2022 ont été inclus.

1.1.2 Critères d'exclusion

Tous les enfants avec dossier incomplet ou non exploitable ou encore perdus de vue ont été mis à l'écart.

1.2 Méthodes

Nous avons mis au point une fiche d'exploitation permettant d'évaluer les données nécessaires à notre étude en vue d'une bonne analyse de nos dossiers.

Critères généraux et cliniques des patients étudiés :

- Age de diagnostic
- Sexe à la naissance
- Consanguinité
- Antécédents familiaux surtout présence de cas similaire dans la famille
- Circonstances de découverte

Description des examens complémentaires :

- Bilan biologique : natrémie, kaliémie, 17 hydroxy progestérone (17 OHP), cortisol de 8h, ACTH, Delta 4 androsténédione, testostérone, renine
- Génétique : caryotype
- Radiologie : échographie abdominopelvienne.

Critères portant sur la thérapeutique : traitement médical, chirurgical

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

1.3 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Excel et Word 2010.

RÉSULTATS

Nous avons retenu les dossiers de 23 cas d'HCS durant la période d'Octobre 2017 à Octobre 2022.

1.1 Données épidémiologiques :

1.1.1 Age Diagnostic

Sur les 23 cas d'HCS étudiés, 7 enfants (soit 30,43 %) ont été diagnostiqués en période néonatale, 8 enfants (soit 34,78 %) diagnostiqués entre l'âge de 2 et 6 mois, 8 cas (soit 34,78 %) entre 6 mois et 4 ans.

L'étude de l'âge des enfants au moment du diagnostic a montré que la moyenne d'âge était de 2 mois et 6 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 1 jour à 3 ans

Tableau 1: Age de diagnostic des enfants atteints D'HCS

Age du diagnostic	Nombre	Pourcentage
<2 mois	7	30,43 %
2-6 mois	8	34,78 %
6mois-4 Ans	8	34,78 %
Total	23	100 %

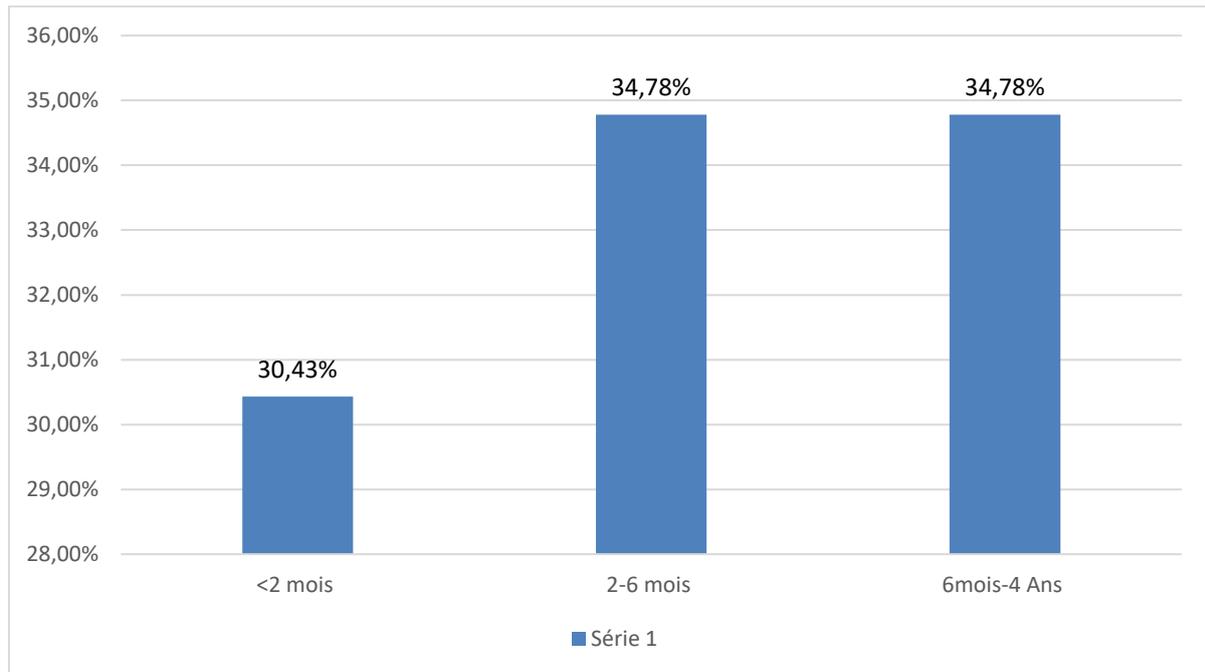


Figure 1: âge de diagnostic des patients atteints D'HCS

1.1.2 Sexe assigner à la naissance :

9 cas (39.13%) ont été déclarés filles à la naissance et 14 cas (60.86%) ont été déclarés garçons. Le sexe ratio (garçons /Fille) était de 1.50

Parmi les 14 patient déclaré garçons à la naissance 6 (26,08%) avait un caryotype de 46 XX

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

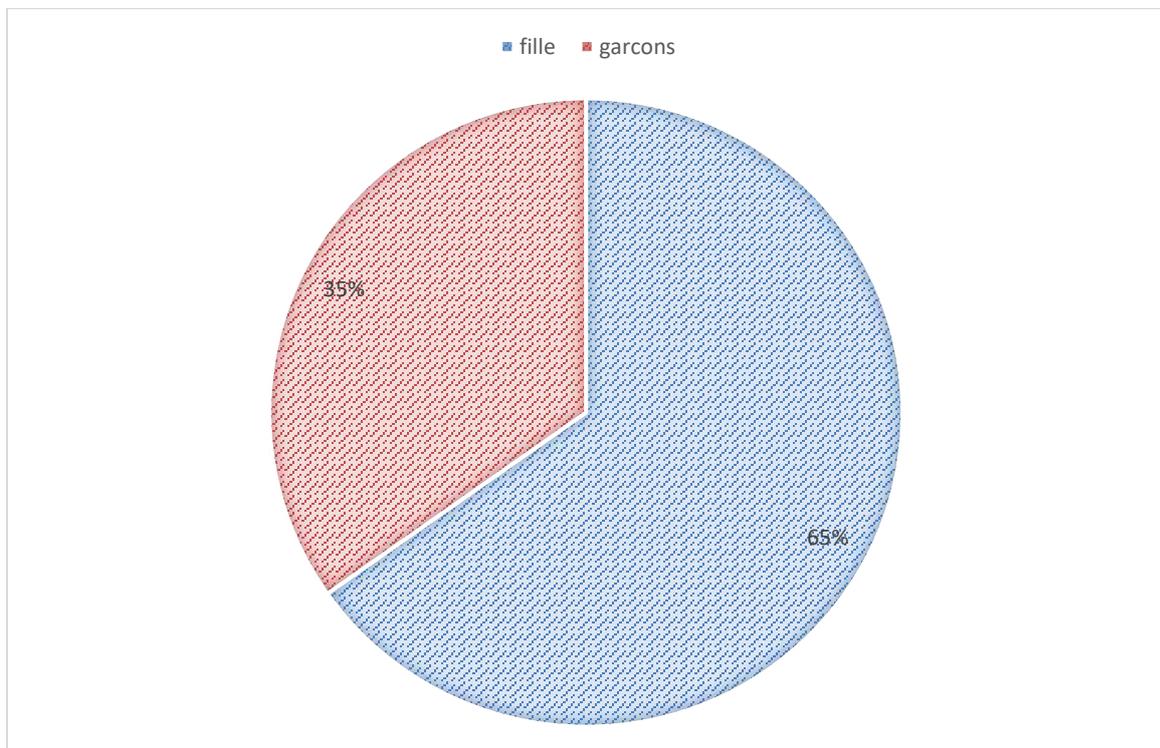
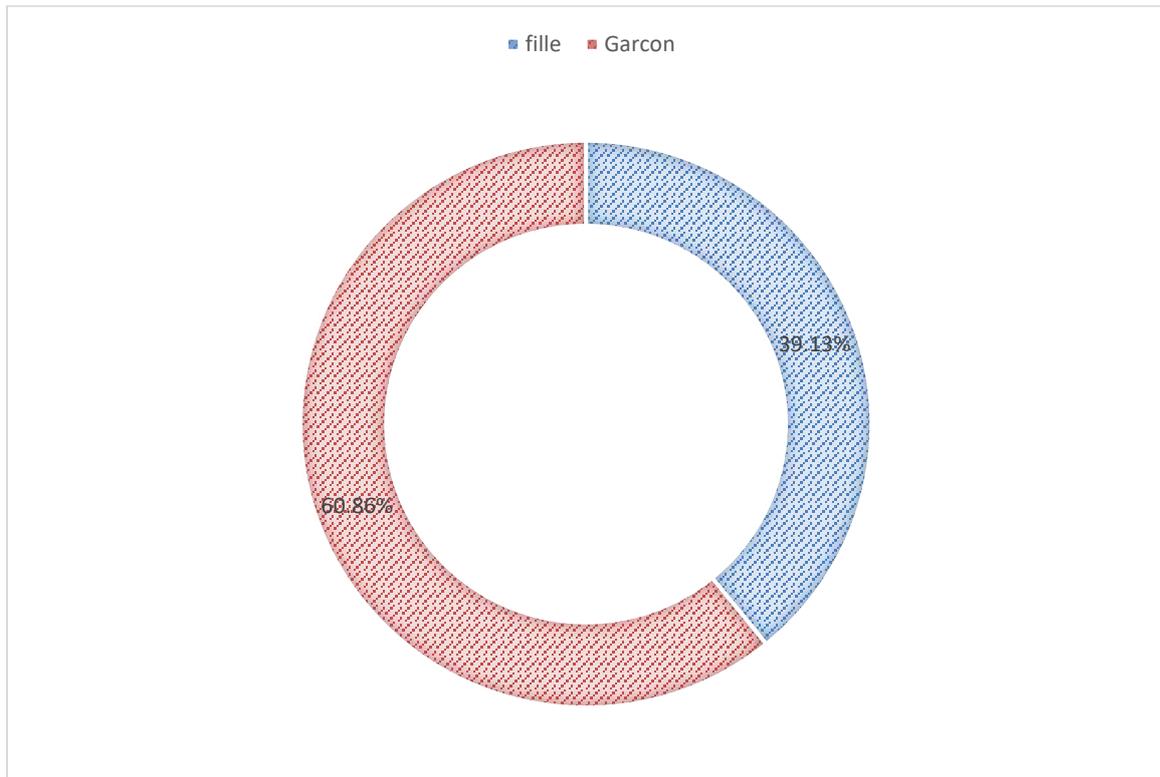


Figure 3: Répartition des enfants selon les Caryotype

1.1.3 consanguinité des parents :

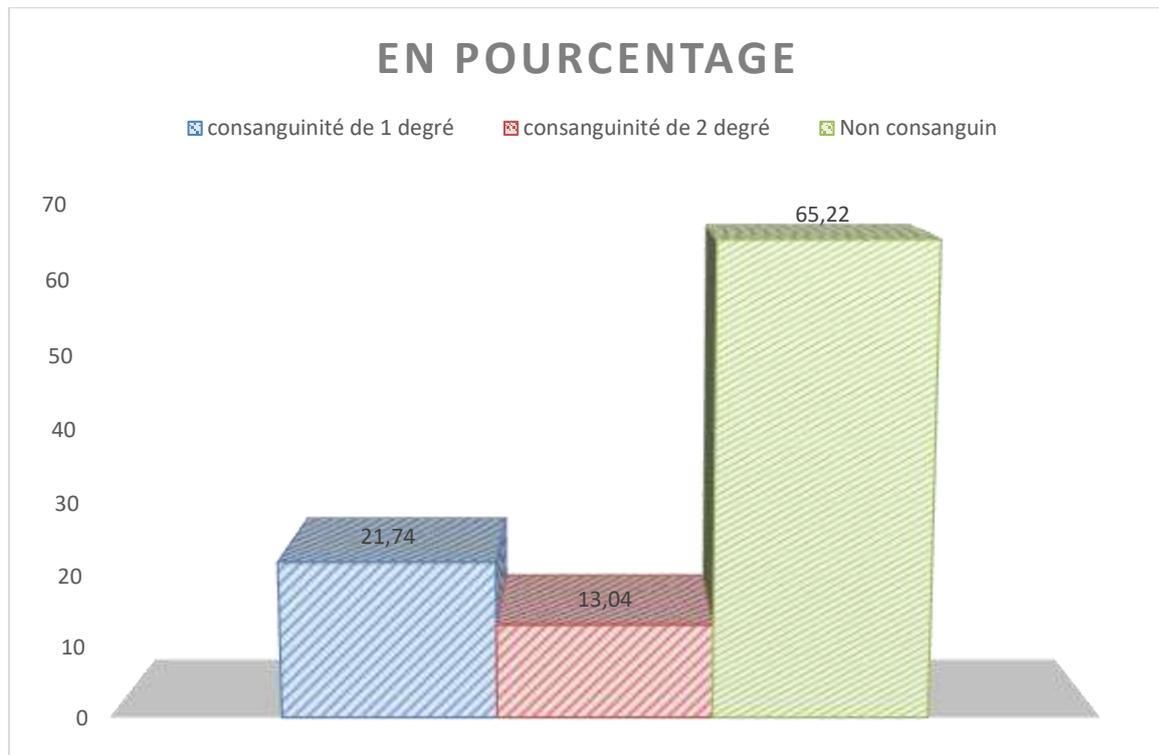


Figure 4: consanguinité parentale des patients atteints d'HCS

1.1.4 Antécédents :

Sept patients (30,43%) avaient un cas similaire dans la famille, cinq parmi eux (21,74%) avait un antécédent de décès dans la fratrie dans un tableau de déshydratation.

1.2 Données cliniques :

100 % des patients de notre étude avaient présenté une forme classique d'HCS dont 19 cas avec perte de sel (82,60%), et 3 cas avaient une forme virilisante pure (13,04%). La forme non classique était retrouvée chez 1 patient (4,34%).

1.2.1 motif de consultation

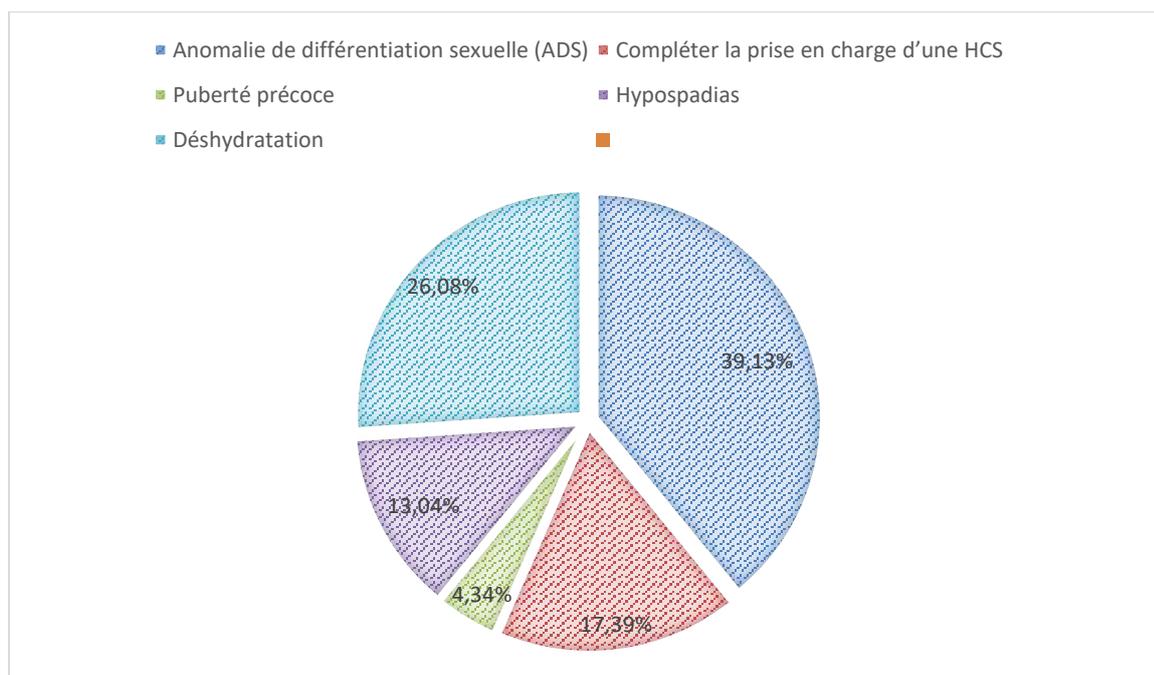
Tableau 2: Nombre de cas des patients en fonction du motif de consultation

Motif de consultation	Nombre de cas
Anomalie de différenciation sexuelle (ADS)	9
Compléter la prise en charge d'une HCS	4

Puberté précoce	1
Hypospadias	3
Déshydratation	6

Le motif de consultation était variable d'un patient à l'autre, les anomalies de différenciation sexuelle ont constitué le motif de consultation le plus fréquent (13 cas).

Figure 5: répartition des malade selon le motif de consultation



1.2.2 circonstance de diagnostic

Tableau 3: circonstances de diagnostic chez les enfants atteints d'HCS

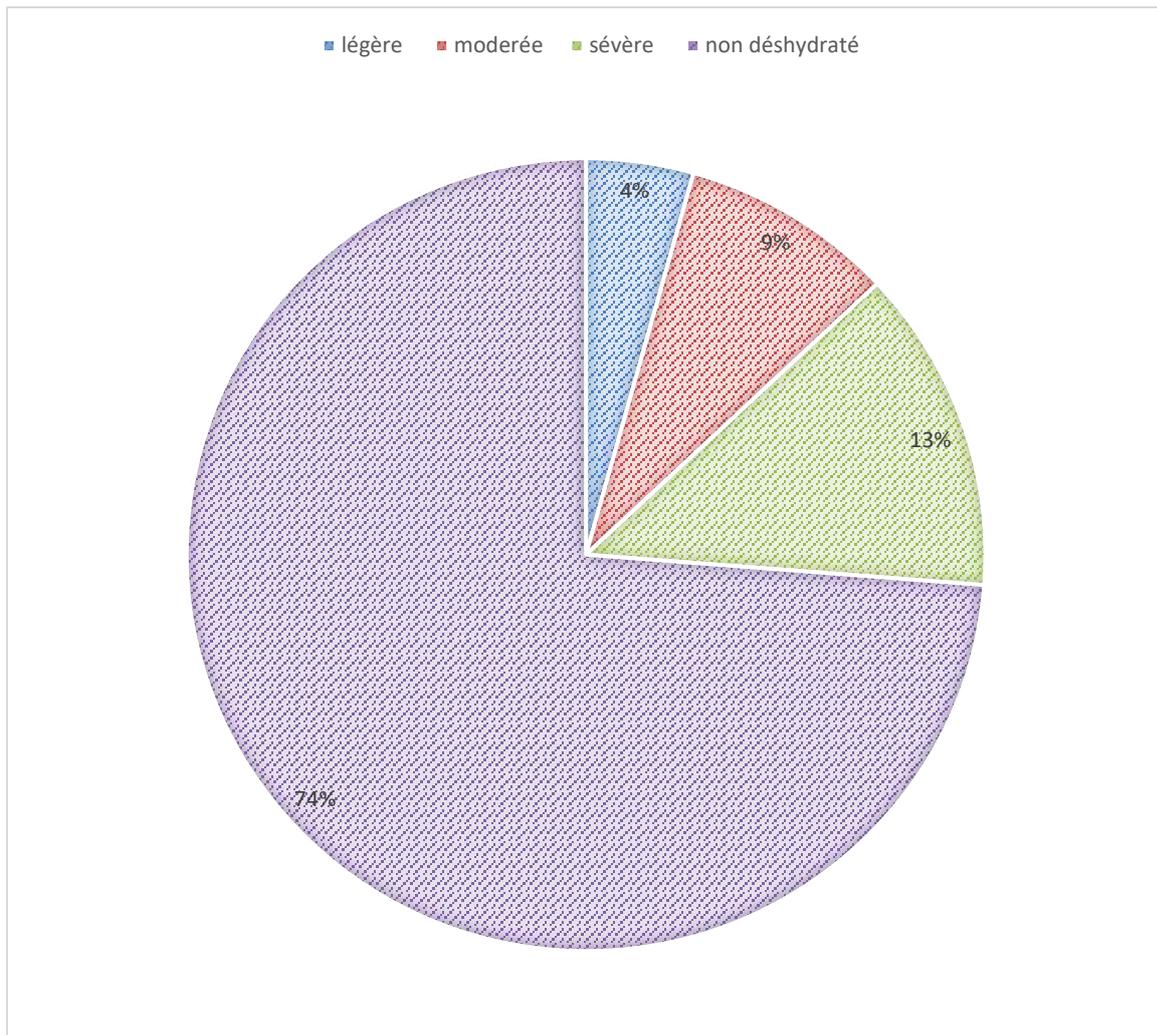
Circonstance de diagnostic	Nombre de cas (n)	Fréquence (%)
Syndrome de perte de sel +ADS	11	47,82
Syndrome de perte de sel isolé	3	13,04
ADS isolée	9	39,13
Total	23	99,99

1.3 Examen clinique

1.3.1 La déshydratation :

Six patients parmi 23 avaient présenté une déshydratation, dont la gravité était variable, allant d'une légère déshydratation chez 1 patient, modérée 2 patient et sévère 3 patients.

Figure 6: Répartition des patients selon la présence d'une déshydratation



1.3.2 l'examen uro-génital avec une évaluation du stade

Pour les enfants atteints d'HCS avec un caryotype 46 XX, 1 cas (soit 6,66 %) était classé au stade V de PRADER, 6 cas (soit 40 %) étaient classés au stade IV, 4 cas (soit 26,6 %) avaient un PRADER III, 2 cas (soit 13,3 %) étaient classés stade II et 2 cas (soit 13,3 %) étaient classés stade I.

Tableau 4: Examen urogénital des enfants atteint d'HCS avec un caryotype 46 XX

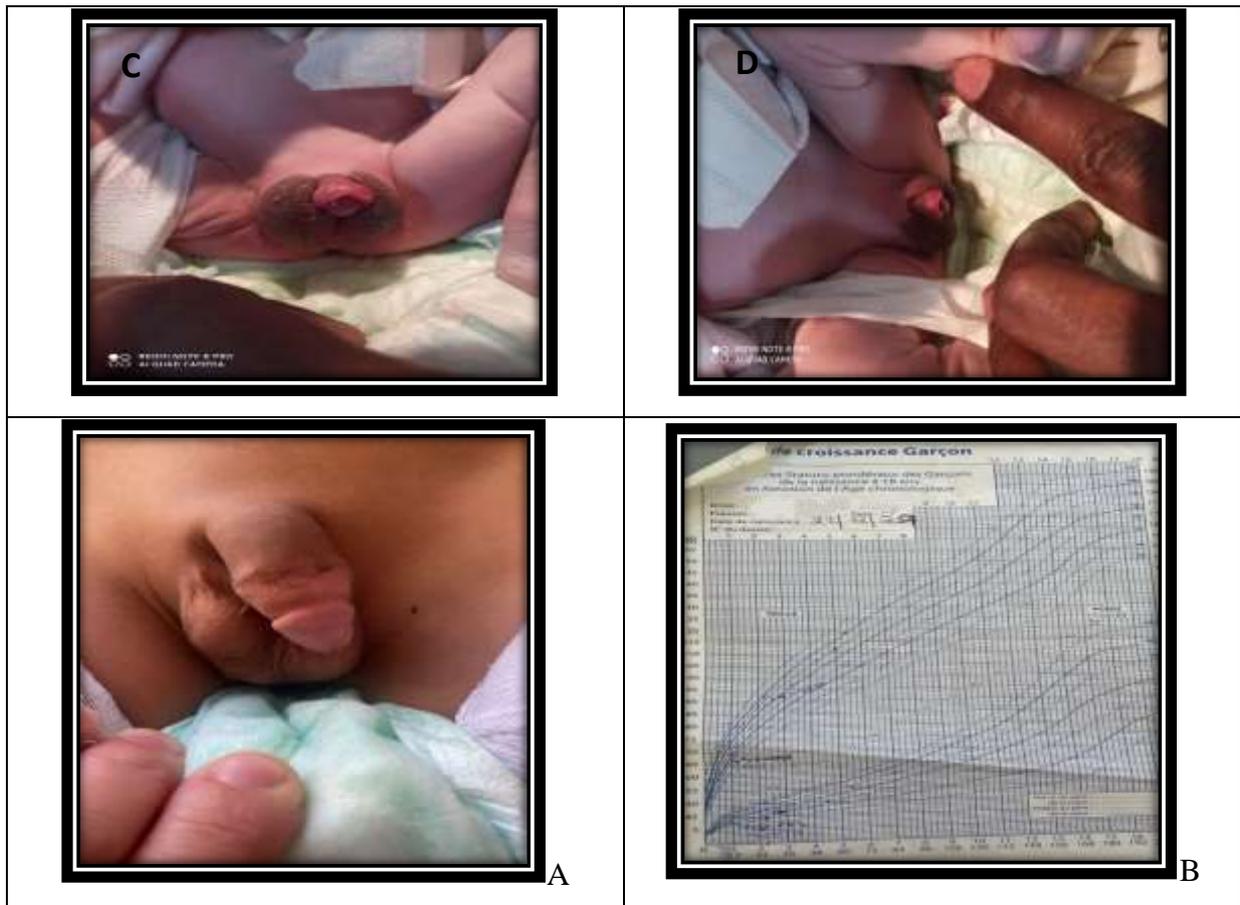
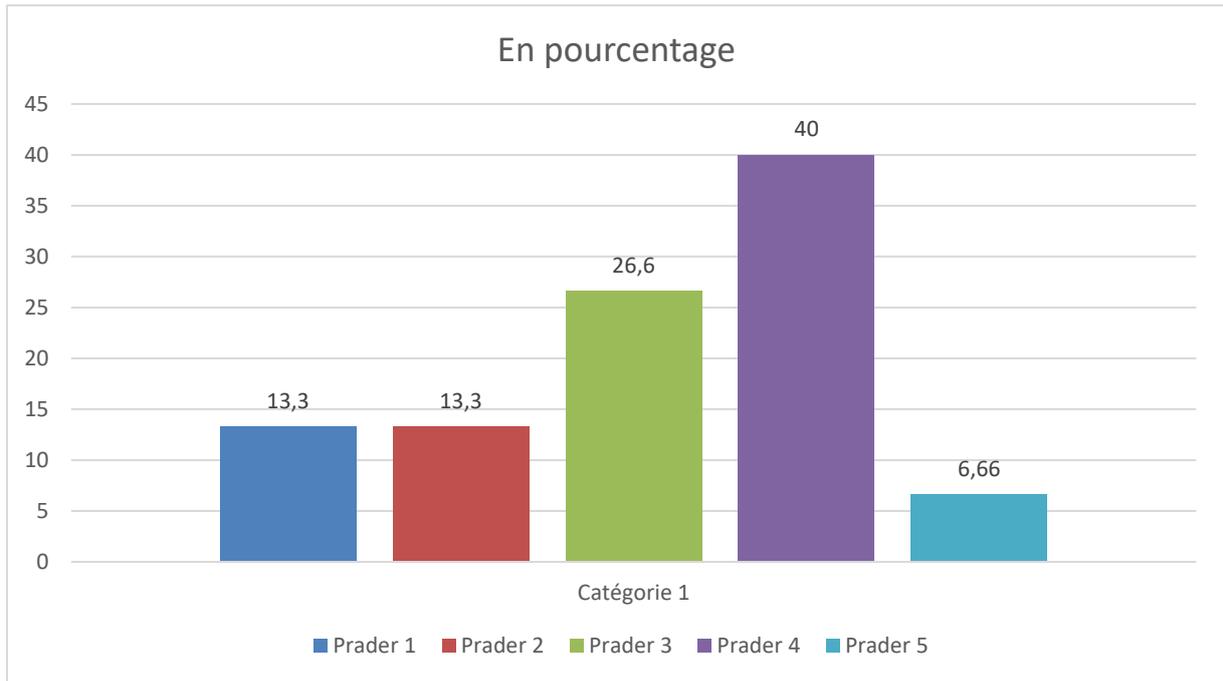


Figure 7 PHOTO C, D Montrant une anomalie de différenciation sexuelle, image du service de néonatalogie au CHU Hassan II de Fès

Figure 8:Photo A montrant une puberté précoce, image du service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès

Figure 9 PHOTO B Courbe de croissance chez un enfant suivi pour HCS par déficit en 21-hydroxylase, image du service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès

1.4 Explorations paracliniques :

1.4.1 Biologie :

1.4.1.1 Ionogramme sanguin :

Un ionogramme sanguin a été effectué chez tous nos malades.

Les différentes anomalies retrouvées sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 5:Nombre de cas Présentant des anomalie de l'ionogramme

Anomalie de l'ionogramme	Nombre de cas
Hyponatrémie	12
Hyperkaliémie	11
Hypokaliémie	0

1.4.1.2 Dosages hormonaux

1.4.1.2.1 La 17 OHP :

Le dosage de la 17 hydroxy progestérone (17 OHP) réalisé chez tous les patients, était élevé par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge dans tous les cas. Le taux variait entre 3.5 ng/ml et >1500 ng/ml avec une moyenne de 464 ng/ml.

1.4.1.2.2 Testostérone

Les valeurs de la testostérone sont variables en fonction du sexe et aussi de l'âge. Les taux sont élevés chez 4 patients parmi les 15 patients ayant bénéficié de ce dosage et étaient normaux chez les 7 autres et variaient entre 0,05ng/ml et 5,99ng/ml

1.4.1.2.3 $\Delta 4$ androstenedione :

A été demandé mais non réaliser faute de réactifs.

1.4.1.2.4 Cortisol de 8h :

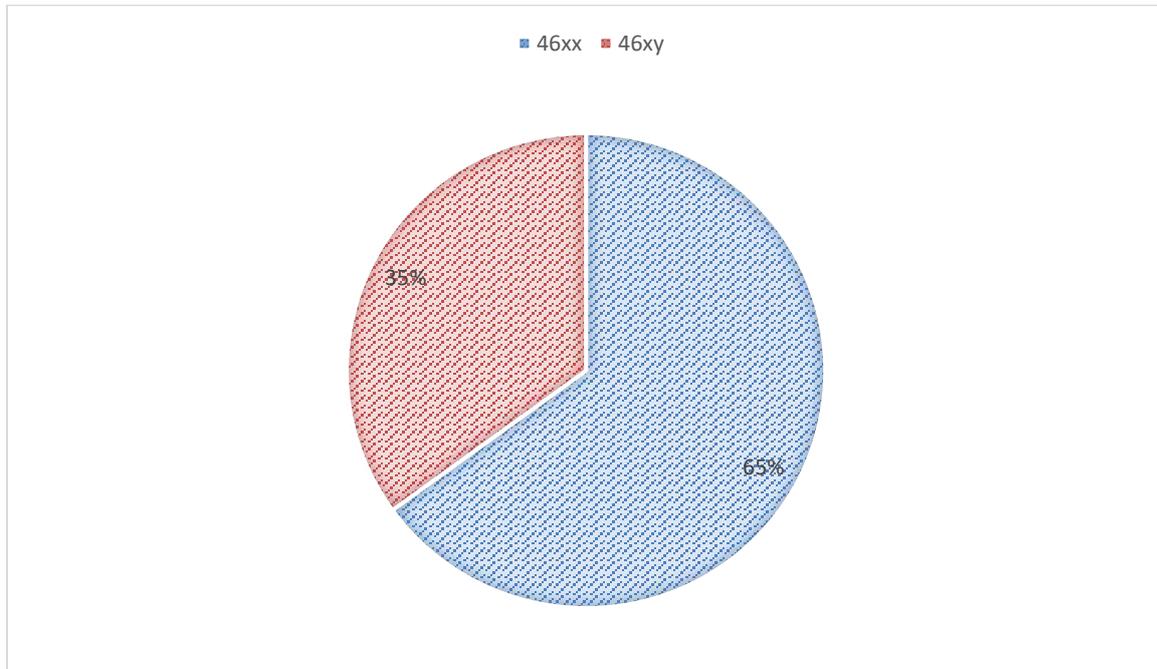
Un hypocorticisme est confirmé chez les 3 patients parmi les 15 patient ayant eu ce dosage.

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

1.4.2 Caryotype

Un caryotype sanguin a été réalisé chez tous les patients de notre série. 15 cas (soit 65,22 %) avaient un caryotype 46 XX et 8 cas (34,78 %) avaient un caryotype 46XY.

Figure 10: caryotype des enfants atteints d'HCS



1.4.3 Radiologie :

Échographie abdomino-pelvienne :

L'exploration des organes génitaux internes par une échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez 12 patients de notre série.

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

1.5 ETIOLOGIES :

Sur les 23 cas retenus, le diagnostic d'HCS par bloc en 21-hydroxylase a été retenu dans 100% des cas.

La maladie est due à une mutation du gène *CYP21A2* située sur le chromosome 6p21.3, qui contrôle la production de cortisol et de l'aldostérone.

1.6 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1.6.1 Traitement médical :

Le traitement à base de glucocorticoïde (HYDROCORTISONE) a été entrepris chez tous les patients de cette série, associé à un minéralocorticoïde (FLUDROCORTISONE). La supplémentation en NaCl était également prescrite chez certains patients

1.6.2 Traitement chirurgical :

Une génioplastie féminisante a été réalisée chez 4 patients de cette série (soit 17,4 % des cas). Parmi ces derniers cas, tous ont été déclaré garçon à la naissance.

La moyenne d'âge de chirurgie est de 10 mois avec des extrêmes allant de 9 mois à 1 ans.

Il y a eu refus de changement de sexe pour un cas.

1.7 EVOLUTION ET SUIVI :

Suivi :

- Le suivi était irrégulier pour 5 patients alors que 18 patients sont suivis régulièrement.
- quatre familles sont suivies chez un psychologue.

1.7.1 Les anomalies de croissance :

Une accélération de la croissance en taille était constatée chez 1 patient.

1.7.2 Les accidents de décompensation :

Cinq cas ont présenté une décompensation secondaire.

La décompensation était secondaire au non adaptation du traitement à la situation de stress, et parfois suite à une mauvaise observance

1.7.3 Les effets secondaires du traitement :

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

DISCUSSION

1.1 Historique

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

Cette découverte revient à Luigi De crecchio un anatomopathologiste, qui a publié l'article :

« A Case Report of Masculine Appearance in a Woman », qui est considéré comme étant le 1er rapport détaillé sur un cas d'HCS , Il s'agit d'un sujet qui a vécu sa vie comme un homme , jusqu'à l'âge de 44 ans puis décédé suite à un tableau clinique faisant rappeler une crise d'insuffisance surrénalienne aigue .

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



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

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

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

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

En 1984, White construit une sonde ADNc pour le gène de la 21 OH. [10] Depuis la découverte du gène responsable du déficit enzymatique en 21OH (CYP 21), les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'aborder la complexité des anomalies génétiques concernant cette pathologie. Citons parmi tous ces travaux,

ceux de White [11], Morel et Tardy [6] ayant conduit à l'identification des mutations responsables et ainsi à définir les principales formes cliniques.

1.2 Rappels sur la glande surrénale :

1.2.1 Embryologie de la surrénale:

Développement embryonnaire des surrénales:

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

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

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

Le cortex "fœtal" représente 80% de l'ensemble du cortex surrénalien du fœtus, il dégénère rapidement et disparaît 6 semaines après la naissance [14], le cortex "adulte" se développe et commence à se différencier en zone glomérulée et fasciculée pendant la vie fœtale, par contre, la zone réticulée n'apparaît qu'au cours de la 1ère année de vie.

❖ Migration embryonnaire:

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

Stéroïdogénèse au sein de l'unité foeto-placentaire :

Au début de la gestation, l'œstradiol, nécessaire au maintien de la grossesse, est délivré par le corps jaune maternel. Après la huitième semaine de la grossesse, la majorité de

l'œstradiol est synthétisée par l'unité foeto-placentaire (foie fœtal, surrénales fœtales et placenta) via l'aromatisation de la SDHA fœtale au niveau hépatique et placentaire.

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

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

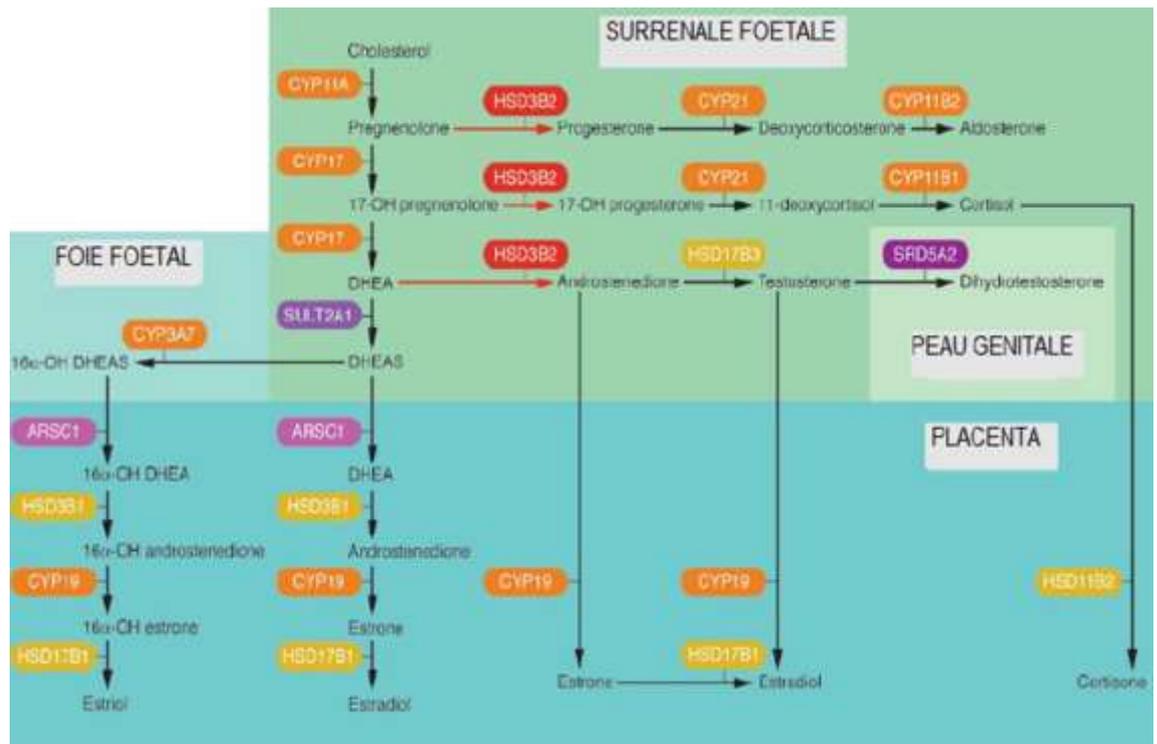


Figure 11 : Stéroïdogénèse au sein de l'unité foeto-placentaire (D'après White 2006) [15]

Rôle de la Stéroïdogénèse gonadique dans la différenciation sexuelle masculine:

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

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

les cellules de leydig. La première va faire involuer les structures müllériennes et la deuxième fera développer les canaux de Wolf.

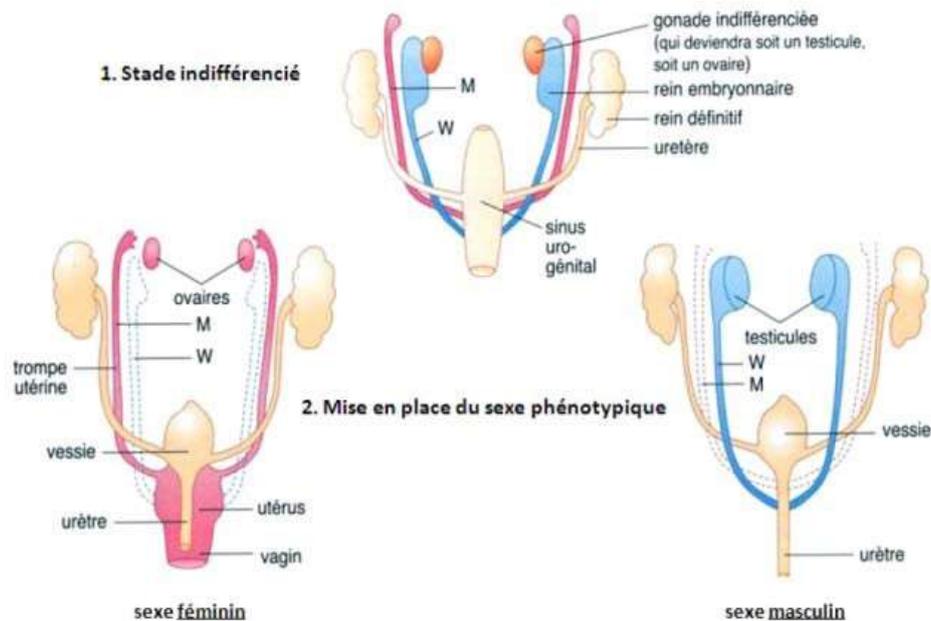


Figure 12 Le développement des OGI.

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

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

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

Chez un fœtus féminin, avec une bonne différenciation gonadique en ovaire, et en l'absence d'androgène et de testostérone, le bourgeon génital va donner un clitoris. Les bourrelets donneront les grandes lèvres et les deux ovaires restent en position pelvienne haute. Le phénotype sera alors féminin.

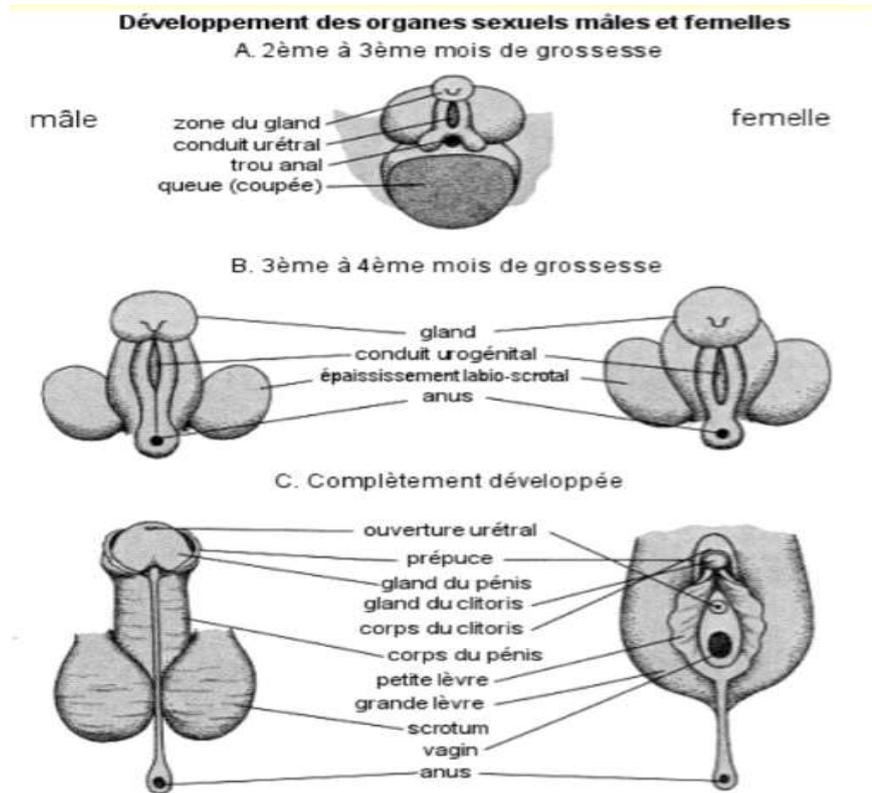


Figure 13: Le développement des OGE.

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

- ✓ L'expression fœtale de la P450 aromatasase (CYP19) convertit l'androstènedione et la testostérone respectivement en œstrone et en 17-oestradiol.
- ✓ L'expression du récepteur aux androgènes au niveau des OGE féminins diminue après le premier trimestre [16].

1.2.2 Histologie de la surrénale : [19]

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

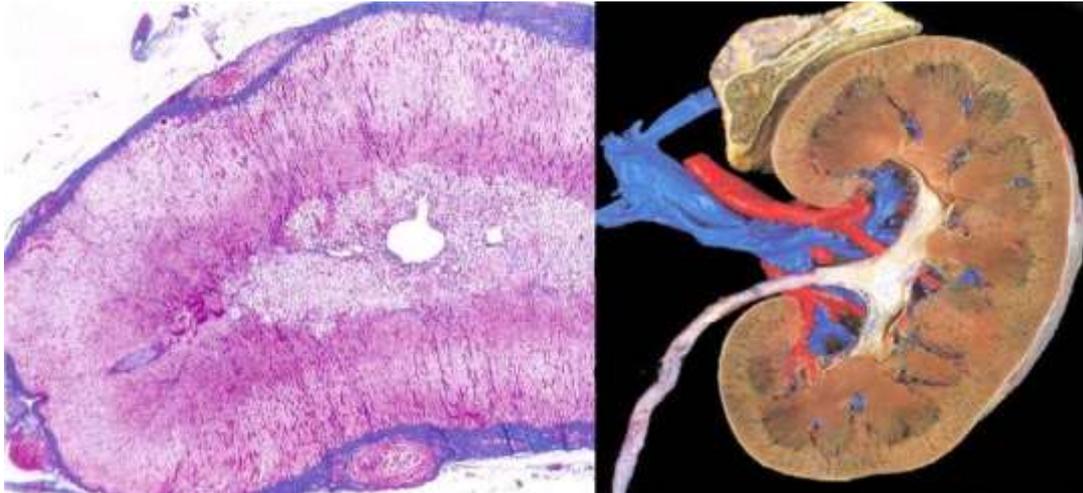


Figure 14: Histologie de la glande surrénale

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

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

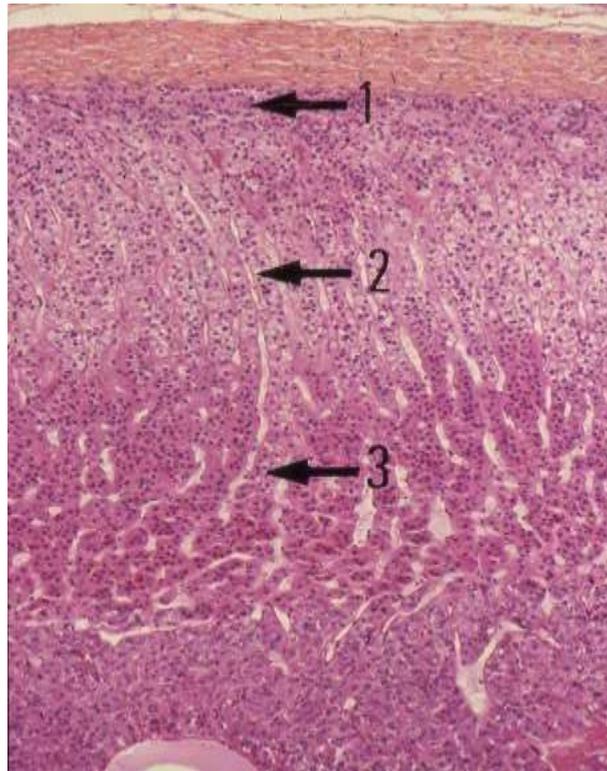


Figure 15: Photomicrographie(x160) [20]

1.2.3 Biochimie des hormones surrénaliennes:

Biosynthèse des stéroïdes hormonaux:

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

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

L'étape limitante dans la synthèse des stéroïdes est l'importation du cholestérol des stocks cellulaires vers la membrane interne mitochondriale. Ce processus est sous la dépendance d'une protéine «Star" (Steroïdogenic Acute Regulatory) dont la synthèse augmente rapidement après la stimulation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

a) Étapes communes:

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

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

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

b) Voie de synthèse des glucocorticoïdes:

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

c) Voie de synthèse des androgènes surrénaux:

Les androgènes surrénaux sont nombreux, la Δ^4 Androstènedione et la testostérone sont responsables de 90% de l'activité androgénique totale, contre 10 % pour la déhydroépiandrostérone (DHEA). La DHEA et son sulfate (DHEA S) proviennent de la 17OHP

grâce à l'action C17-C20 lyase. La Δ^4 Androstènedione provient de la 17OHP grâce à l'activité C17-C20 lyase.

d) La voie de synthèse des minéralocorticoïdes:

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

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

Le schéma global de la Stéroïdogénèse avec les gènes impliqués est décrit dans la figure 17.

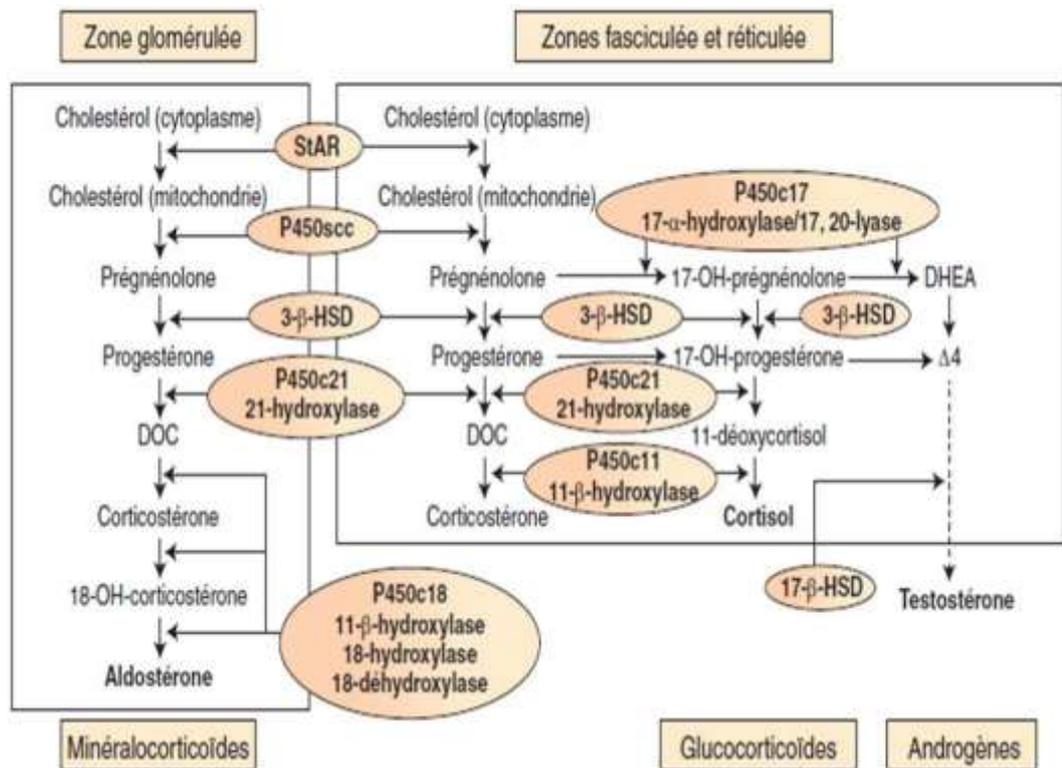


Figure 16: Schéma de synthèse des stéroïdes au sein du cortex surrénalien (d'après Forest 2005). [22]

e) Catabolisme des stéroïdes

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

Régulation de la biosynthèse stéroïdienne:

a) Glucocorticoïdes:

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

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

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

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

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

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

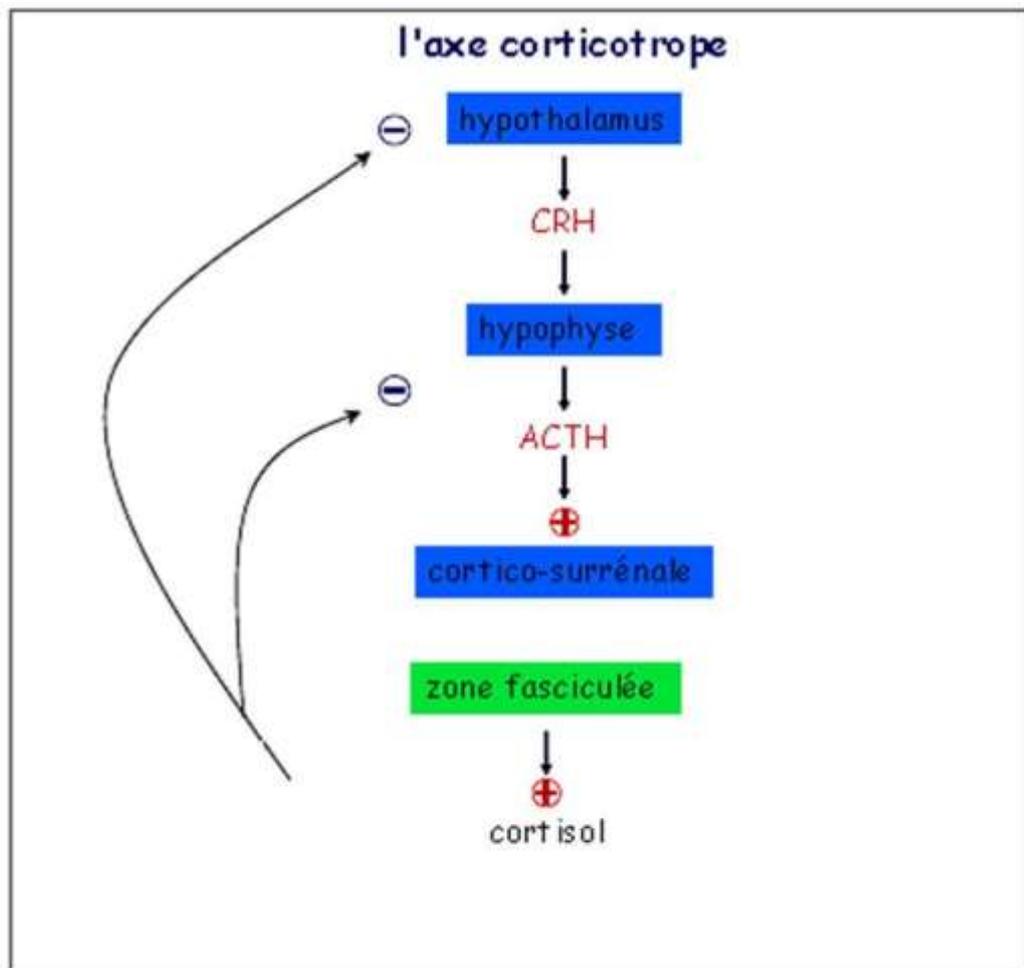


Figure 17: : Régulation de la biosynthèse des glucocorticoïdes.

b) Minéralocorticoïdes:

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

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

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

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

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

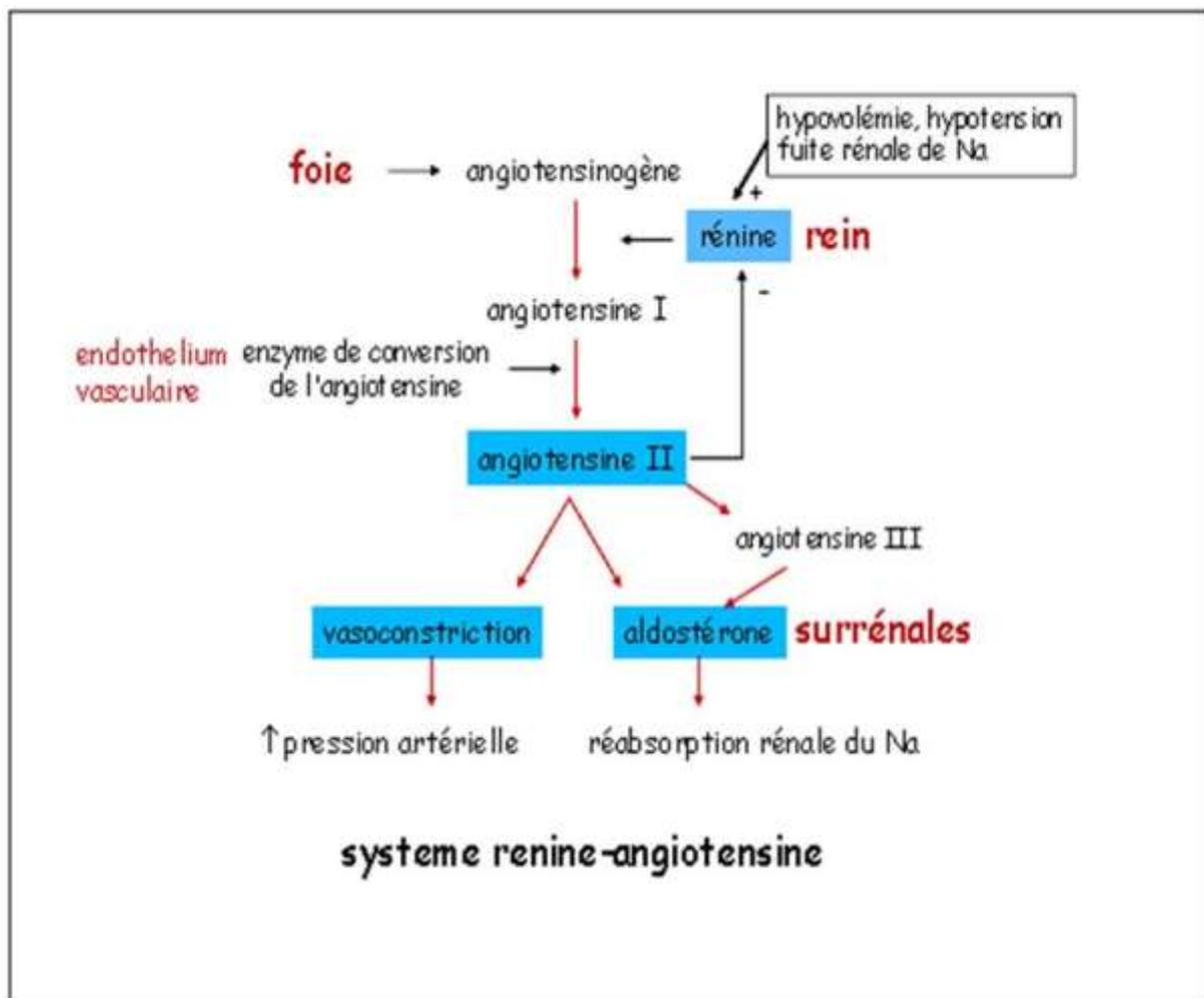


Figure 18: : Régulation de la biosynthèse des minéralocorticoïdes.

1.3 Épidémiologie

1.3.1 Fréquence :

L'HCS par déficit en 21-hydroxylase classique (21-OHD) est la forme la plus courante d'HCS, avec une prévalence estimée à 1/14000. [27']

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

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

Tableau 6 : Incidence des hyperplasies congénitales des surrénales

Pays	Alaska	L'île de la Réunion	Brésil	Philippine	USA(population afro-américaine)	USA(population caucasienne)	Japon
Incidence par naissance	1/280	1/2100	1/7500	1/7000	1/42000	1/16000	1/21000

1. Age de diagnostic :

Le diagnostic prénatal peut-être réalisé en mesurant les taux de 17-OHP dans le liquide amniotique au cours du deuxième trimestre de grossesse, ou par génotypage sur prélèvement de villosités chorales visant à recueillir l'ADN fœtal dès la 10^e ou 12^eme semaines de grossesse dans les familles où les génotypes pathogènes de *CYP21A2* sont

connus. Le recours aux techniques de prélèvement invasives n'est à envisager que si le résultat obtenu a pour but de modifier la prise en charge ou le traitement.

Le diagnostic anténatal et le dépistage néonatal adoptés dans plusieurs pays développés ont contribué au diagnostic de l'HCS de façon précoce dans les premiers jours de vie ce qui a permis d'améliorer la qualité de la prise en charge et de diminuer la mortalité liée à cette maladie.

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

Dans notre série l'étude de l'âge des enfants au moment du diagnostic a montré que la moyenne d'âge était de 2 ans et 1 mois avec des extrêmes d'âge allant de 2 jours à 15 ans. Le diagnostic néonatal était fait dans 30,43 % des cas.

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

Dans l'étude de El Hizazi l'âge moyen au moment de diagnostic était de 1an et 6 mois, le diagnostic anténatal était fait dans 42.10% des cas.

Tableau 7: Age moyen au moment de diagnostic selon les séries [123, 124, 125]

Série	Fedela Alger 2013	Benabbas Fès2011	Chabah casablanca20 12	El Hizazi Marrakech 2017	Notre série 2022
Age moyen	4 ans	43 jours	7 ans	1an et 6mois	2ans et 1 mois

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

1.3.2 Sexe d'élevage :

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

Dans notre série, le sexe- ratio était de 1.3

L'erreur de sexe est constatée chez 4 patients.

Tableau 8: Répartition des patients en fonction du sexe selon les séries[123, 124, 125]

Série	Nbre filles	Nbre garçons	Sex-ratio	Erreur de sexe
Benabbas	3	6	2	2
Chabah	32	41	1.28	17
El Hizazi	9	10	1.11	6
Notre série	13	10	1.3	4

1.3.3 Consanguinité et cas similaires:

La prévalence élevée de l'HCS dans certains pays peut être expliquée par la fréquence des unions consanguines [32, 33] qui sont également fréquentes au Maroc, chez les 23 patients de notre série 10 enfants avaient la notion de mariage apparenté (43.4 %).

- Les cas similaires sont retrouvés chez 21,7% de nos malades
- Nos chiffres se rapprochent de ceux observés dans les séries marocaines et maghrébines [123-125]

Tableau 9: La fréquence de la consanguinité et les cas similaires dans les familles selon les séries

Série	Fedela*123	Benabas*124	Chebah*125	El Hizazi*125*	Notre série
consanguinité	40%	50%	49.40%	47.36%	43.4%
Cas similaires	36%	50%	25.30%	26.30%	21,7%

1.4 Classification [2] [25]:

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol, La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire, alors que celle des androgènes est déficitaire si le bloc enzymatique est situé en amont de leur voie de synthèse. Certains blocs enzymatiques entraînent un excès de sécrétion d'androgènes par une déviation du métabolisme des substrats d'amant. Cet excès est responsable d'une virilisation des fœtus du sexe féminin (46 XX) alors que les fœtus de sexe masculin naissent sans anomalies des OGE. Plusieurs déficits enzymatiques sont alors décrits dans l'hyperplasie congénitale des surrénales :

Le déficit en 21-hydroxylase reste la cause la plus fréquente, responsable de plus de 90 % des cas d'HCS [24], un chiffre qui concorde avec les résultats de notre série qui était de 100 % des cas.

Le déficit en 21 hydroxylase était également prédominant dans les séries de Fedala [123] Chabah [125], Benabbas [124] et El Hizazi [125*].Ce déficit a constitué respectivement : 82%, 93.3%, 66%, 89.47% et 100%

Tableau 10: Déficit enzymatique en fonction des séries

Série	Fedala [123]	Benabbas [124]	Cebah [125]	El Hazzazi[125]	Notre série
Déficit en 21-hydroxylase	82%	66%	93.3%	89.47%	100%

1.4.1 La forme classique :

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

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

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

Dans notre série : La forme classique a représenté 95% des cas, versus 5% pour les formes virilisantes pures.

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

Tableau 11: Comparaison des séries dans les formes cliniques[123, 124, 125]

Série	Forme avec perte de sel	Forme virilisante pur
Fedala	82.90 %	9.75 %
Benabbas	66.66 %	33.33%
Chabah	76.60 %	23.40 %
El Hizzazi	73.68 %	26.31 %
Notre Série	95%	5%

1.4.2 La forme non classique :

Moins sévère, le début des symptômes non spécifiques d'hyperandrogénie survient plus tard après la naissance, souvent au cours de la puberté. Les manifestations sont variables :

Une pseudo-puberté précoce, hirsutisme, troubles menstruels et acné.

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

Dans notre série la forme non classique a constitué 5 % des cas, alors que dans la série de Chabah [125] cette forme a représenté 14.70 %.

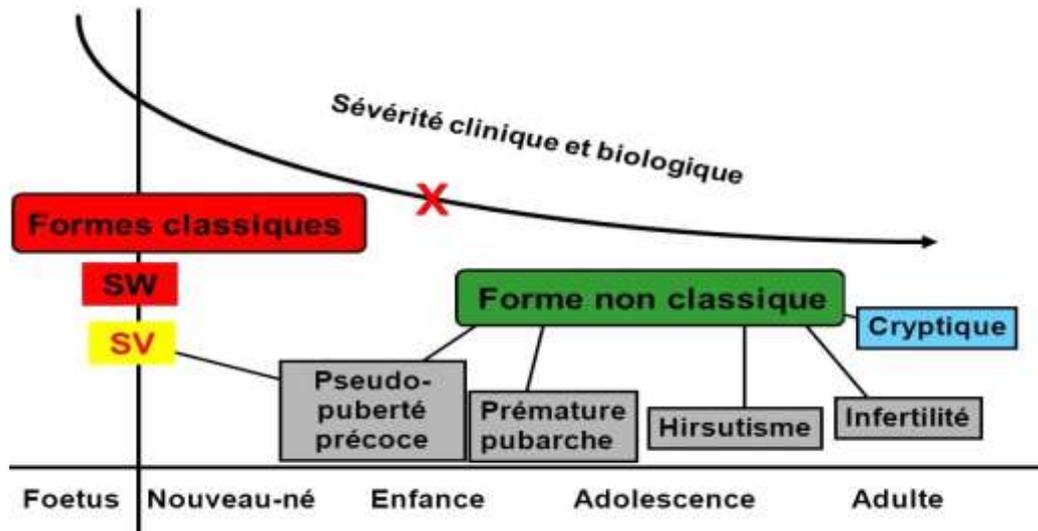


Figure 19: Polymorphisme et sévérité clinique du déficit en 21-hydroxylase

1.5 Le déficit en 21hydroxylase

1.5.1 Physiopathologie

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet la transformation de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) en 11-désoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progestérone en désoxycorticostérone (DOC) sur la voie de synthèse de l'aldostérone, en cas de déficit complet en 21-hydroxylase (activité résiduelle enzymatique nulle), la surrénale ne peut synthétiser ni le cortisol ni l'aldostérone. La persistance d'une activité résiduelle minime (environ 2 %) permet le maintien d'une synthèse d'aldostérone suffisante pour éviter le syndrome de perte de sel, donc la thérapie de supplémentation par minéralocorticoïdes n'est pas nécessaire [115]. La carence en cortisol est à l'origine de l'absence du rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17OHP et des androgènes surrénaliens, dont le principal est la Δ 4-androstènedione, leur synthèse ne nécessitant pas la 21hydroxylation. Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en dihydrotestostérone dans les cellules cibles.

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

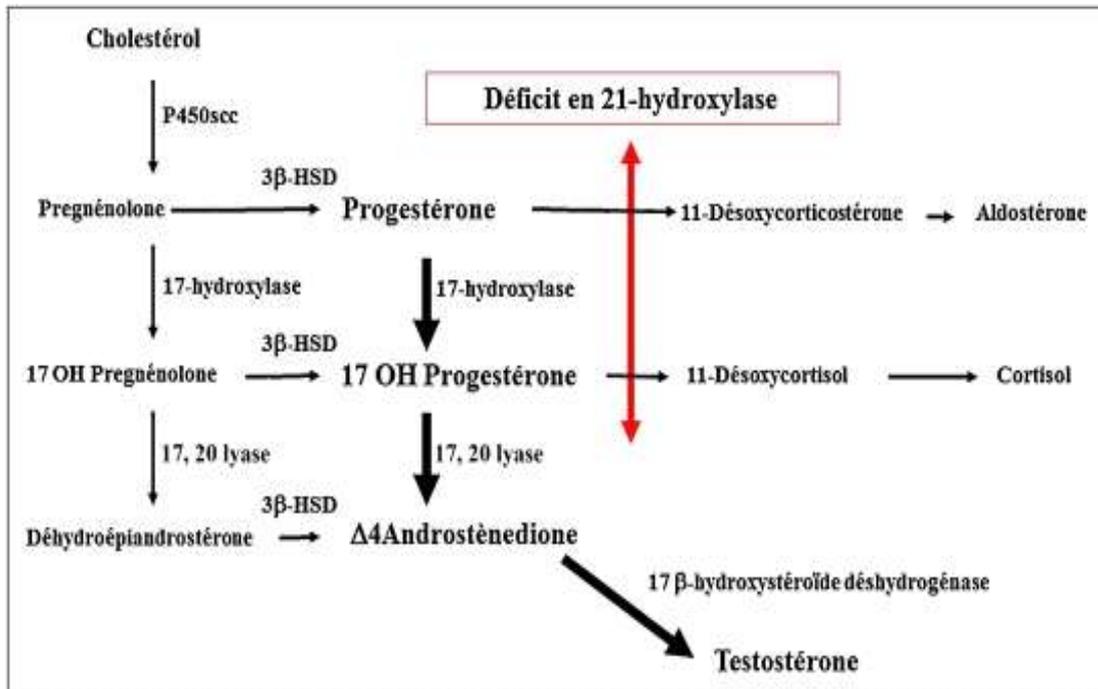


Figure 20: Schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase

1.5.2 Génétique de la 21-hydroxylase:

Le gène CYP21A2 codant pour la 21-hydroxylase a été découvert en 1984 [21]. Ce gène se situe sur le bras court du chromosome 6 (ch.6p21.3) dans la région de classe III du système majeur d'histocompatibilité HLA [26, 36, 37]. On distingue deux gènes homologues : l'actif, le CYP21A2 (également appelé CYP21 ou CYP21B) et l'inactif ou pseudogène, le CYP21A1P (nommé également CYP21P et CYP21A), situés à 3 kilobases l'un de l'autre. Chacun de ces gènes est composé de 10 exons et de 9 introns. Leur séquence nucléotidique est similaire à 98% pour les exons et à 96% pour les introns [29, 37]. L'échange de matériel génétique entre ces deux gènes homologues est relativement fréquent, expliquant pourquoi le déficit en 21-hydroxylase est plus fréquent que les autres blocs enzymatiques surrénaliens.

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

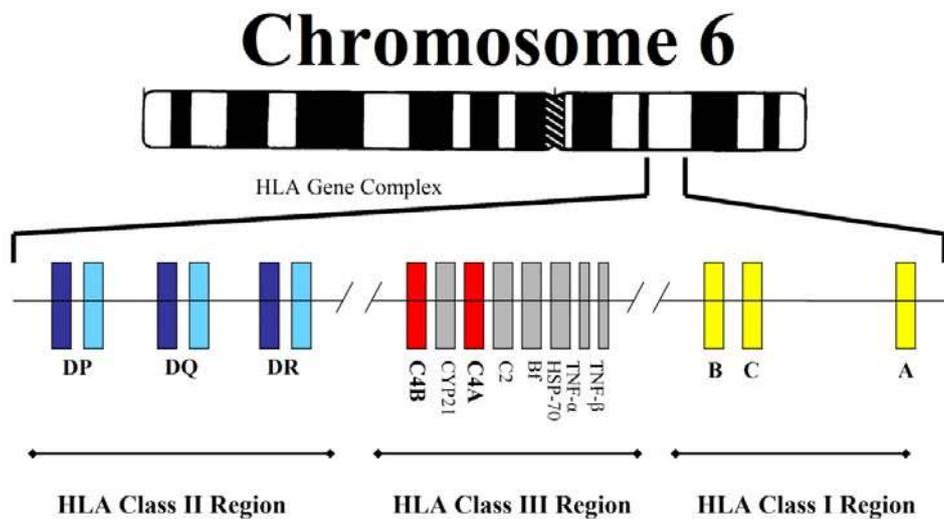


Figure 21: Carte génétique du bras court du chromosome 6

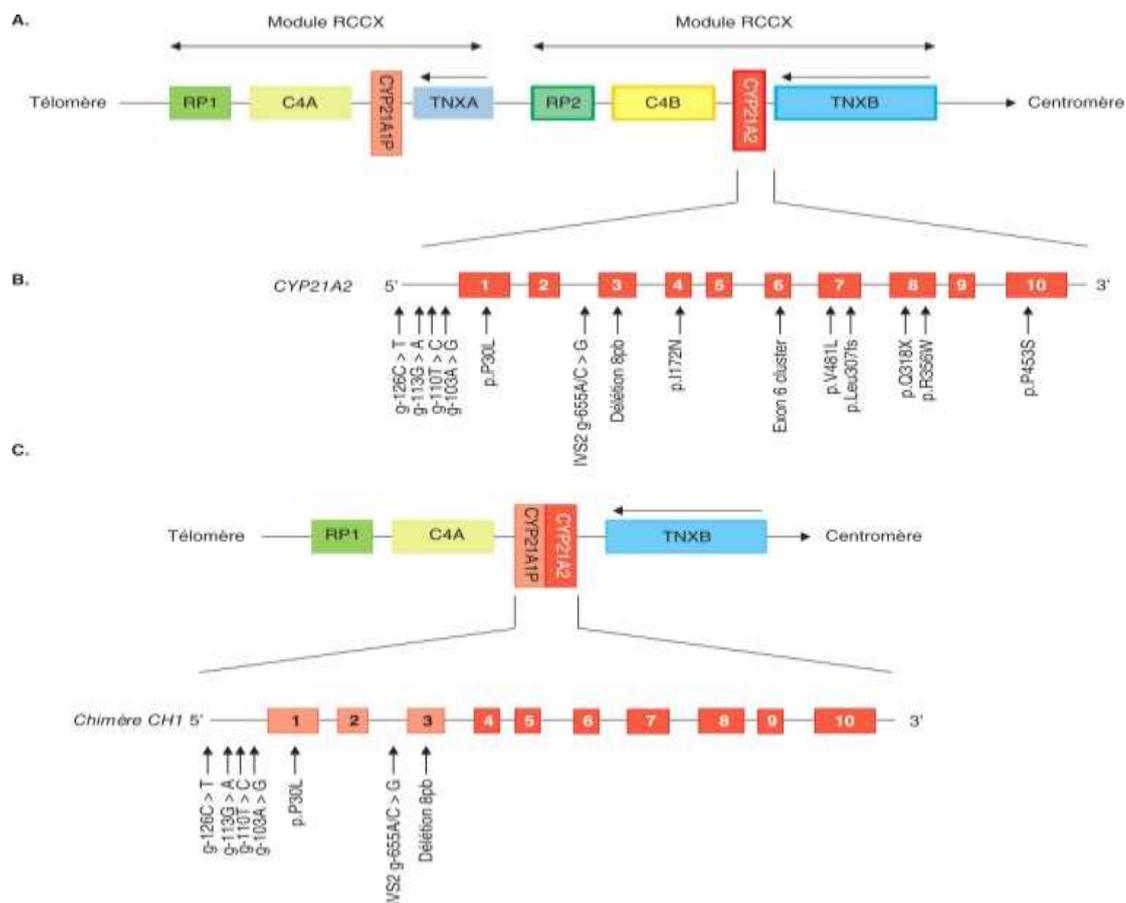


Figure 22: Mécanismes génétiques de l'HCS par déficit en 21-OH. [116]

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

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

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

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

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

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

➤ Réarrangement :

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

➤ Mutations ponctuelles :

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

Seuls 1 à 2% des HCS sont dues à des mutations de novo. Les mutations les plus retrouvées dans la FC, sont la mutation dans l'intron 2 dans le site d'épissage (30%), les délétions géniques (20%), la mutation I172N (environ 20%) et les larges délétions (7%) [44]. La mutation I172N est la mutation la plus fréquente dans les formes virilisantes pures (sans perte de sel). Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans la FNC sont la V281L (55%), P30L (4%) et P453S (4%) [21, 44, 45].

La Corrélation génotype-phénotype :

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

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

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

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

La FNC est due soit à la présence de deux mutations entraînant une FNC, soit à la présence d'une mutation responsable d'une FC et d'une autre responsable d'une FNC (35% des cas). Cette approche prédictive du phénotype est correcte dans 80 à 100% des cas en présence de mutations sévères pour les formes avec perte de sel, et pour la mutation V281L dans les cas de formes non classiques [47].

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

Il existe en outre une variabilité intra et inter familiale. PINTO G. et Coll. rapportent un cas de fœtus féminin, atteint d'une forme classique d'HCS, démontré par l'étude du

gène CYP21 sur ponction de villosités choriales devant un antécédent familial, et traité tardivement après 18 Sapa la dexaméthasone (après l'embryogénèse des OGE), est né avec des OGE normaux. Ce cas montre les limites de la prédiction du phénotype sur la base de la sévérité du génotype en ce qui concerne la virilisation des OGE. L'étude génétique ne dispense pas d'un examen échographique poussé pour surveiller le développement des OGE [48].

1.5.3 Manifestations cliniques :

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

Syndrome de perte de sel : [53, 54]

85% des patients ayant une forme classique se présentent avec ce syndrome. Il est retrouvé chez 23 de nos patients ayant un déficit en 21-OH.

La perte sodée représente la manifestation essentielle de la maladie et conditionne le pronostic vital, généralement elle débute vers la fin de la première semaine, les signes cliniques sont dominés par les troubles digestifs avec vomissement, anorexie, diarrhée, perte de poids et déshydratation. En absence de traitement la symptomatologie peut s'aggraver par un état de choc et collapsus cardiovasculaire, lui-même aggravé par la réponse vasculaire inadéquate aux catécholamines ainsi que l'hypoglycémie. Le risque majeur est celui d'un arrêt cardiaque par hyperkaliémie. [55]

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

Parfois, des cellules de la zone glomérulé gardent un potentiel sécrétoire, l'effet compensatoire de l'hypersécrétion de rénine stimule la production de l'aldostérone, par

conséquence, la fuite sodée peut rester cliniquement latente. Chez le grand enfant, une polyurie avec énurésie traduit la réapparition de la déplétion sodée, toute agression par infection, traumatisme ou hyperthermie peut conduire à une décompensation aigue.

Syndrome de virilisation :

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

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

- Stade I : simple hypertrophie du clitoris avec fente vulvaire normale.
- Stade II : hypertrophie du clitoris associée à une fusion postérieure des grandes lèvres, les orifices urétral et vaginal sont intacts.
- Stade III : hypertrophie importante du clitoris avec fusion presque complète des grandes lèvres entourant un orifice unique qui débouche sur un sinus urogénital.
- Stade IV : verge plus ou moins développée recouverte d'un tablier prépuce incomplet avec fusion complète des bourrelets génitaux. L'orifice urogénital est unique de petite taille à la base de la verge, réalisant l'aspect d'hypospadias périnéal avec sinus urogénital bas.
- Stade V : masculinisation complète des organes génitaux externes, la verge est bien développée avec prépuce circonferentiel complet. L'orifice urogénital est à l'extrémité du gland, le scrotum est plat et vide, Le sinus urogénital est haut, c'est l'aspect d'une cryptorchidie bilatérale qui est réalisée.

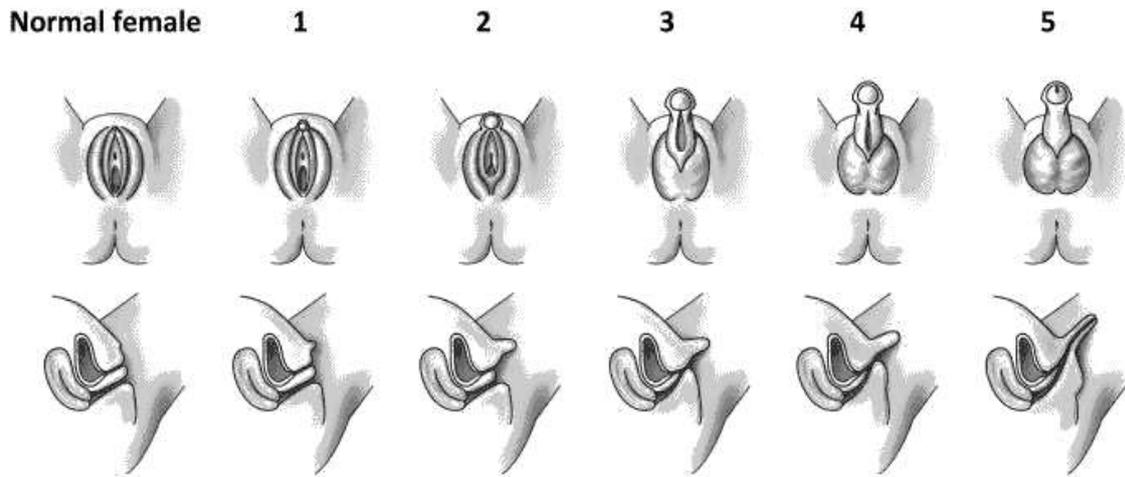


Figure 23: Les différents stades de Prader

Chez le nouveau-né de sexe masculin :

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

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

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

1.5.4 Explorations biologiques :

Ionogramme sanguin et urinaire :

Il objective dans le cas d'un déficit en 21-hydroxylase : une hyponatrémie avec hypernatrurèse. Cliniquement le syndrome de perte de sel apparait du moment où la natrémie est inférieure à 125meq/l. [53] Une hyperkaliémie est en général associée, elle peut être masquée par les vomissements. Les autres stigmates biologiques peuvent

comporter l'hypoglycémie et les désordres hydro électrolytiques secondaires à la déshydratation comme l'hyperazotémie et l'acidose métabolique. [52, 53, 60]

Dans notre étude l'hyponatrémie a été retrouvée chez les 21 patients présentant un syndrome de perte de sel associée à une hyperkaliémie dans 24 cas.

Dosages hormonaux :

➤ La 17 hydroxyprogestérone :

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

La méthode de routine est un dosage radio-immunologique (RIA), rapide et sensible mais de faible spécificité liée à des réactions croisées avec d'autres stéroïdes [117]. La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) est une méthode plus performante permettant de doser simultanément les précurseurs des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, avec une grande spécificité, sur un petit volume de plasma. Cette méthode a été évaluée dans une population pédiatrique de 30 patients présentant un déficit en 21-OH, et permettait dans tous les cas de poser le diagnostic [118].

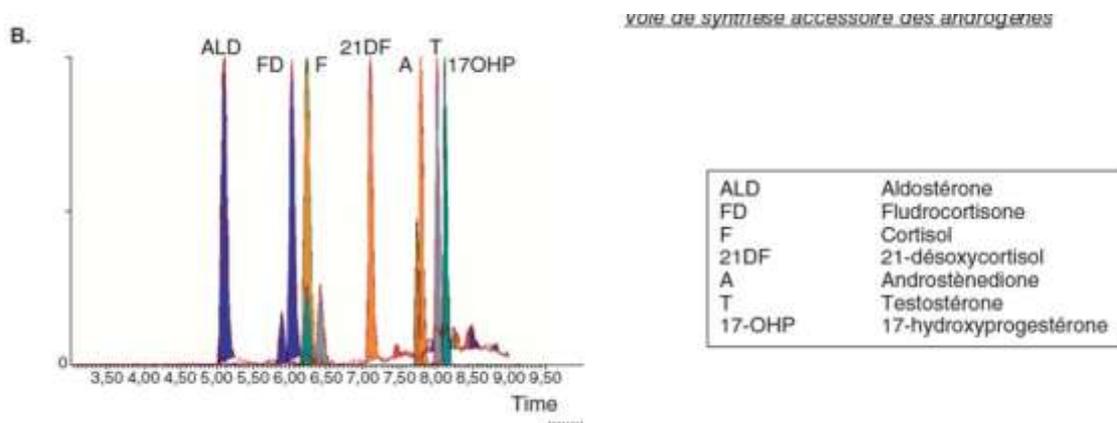


Figure 24: Profil stéroïdien plasmatique par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). [118]

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

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

Dans notre étude la 17 hydroxyprogesterone est élevée chez tous les patients avec une valeur moyenne de 464 ng/ml.

➤ La testostérone [34,52, 64]

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

➤ $\Delta 4$ androstenédione

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

➤ Cortisol plasmatique

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

➤ ACTH

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

a) **Caryotype :**

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

Dans notre étude le caryotype était réalisé chez tous les patients atteints d'un déficit en 21-OH et il a montré une erreur de sexe chez 4 patients.

b) **Biologie moléculaire:**

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

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

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

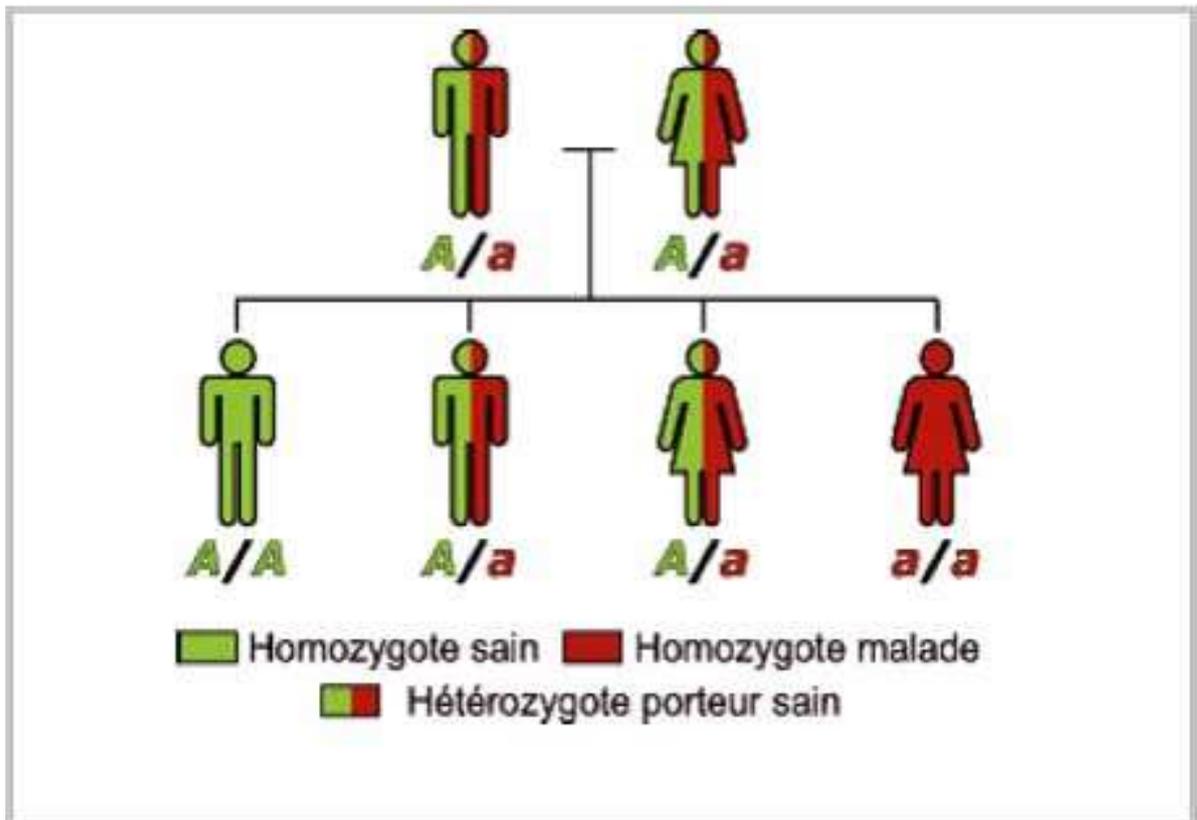


Figure 25: Illustration de la transmission autosomique récessive.

1.5.5 Explorations morphologiques :

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. [67]

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

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

L'analyse échographique de l'aspect des surrénales chez 25 patients dans une étude de ALAWAN a montré des anomalies intéressant les différents paramètres « taille, l'aspect

échogène, surface », quand ces différents paramètres sont atteints, l'échographie devient d'une grande spécificité et sensibilité, mais son intérêt reste limité dans le diagnostic, elle trouve essentiellement place dans l'étude des organes génitaux internes dans l'anomalie de différenciation sexuelle. [69]

L'échographie abdomino-pelvienne est réalisée chez 12 patients ayant un déficit en 21 hydroxylase ; elle a montré la présence des organes génitaux internes chez tous ces patients et une augmentation du volume des deux surrénales dans un seul cas.

1.1 Les opacifications génitales [50, 57]

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

1.5.6 Traitement :

Traitement d'une crise aigüe avec perte de sel

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

Traitement de fond

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

✚ Glucocorticoïdes :

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

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

✚ Minéralocorticoïde :

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

La dose du nourrisson est élevée 25 à 50 μ g/m²/j, elle diminue progressivement avec l'âge en rapport avec la diminution des besoins en minéralocorticoïdes.[34, 57, 74]

✚ La supplémentation en chlorure de sodium :

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

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

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

Figure 26: L'entretien thérapeutique chez les patients atteints d'HCS en période de croissance [75].

a) **Le traitement en cas de stress [76, 77]**

Pour le déficit en 21-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.

b) **Traitement en cas de décompensation [1]**

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

c) **Le traitement chirurgical :**

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

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

✚ Génitoplastie féminisante :[78]

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

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

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

Dans notre étude une génitoplastie féminisante a été réalisée chez 4 patients suivis pour hyperplasie congénitale des surrénales avec déficit en 21 hydroxylase. L'âge moyen de la chirurgie était de 9 mois.



Figure 27: Aspect pré et postopératoire des OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique CHU Mohamed VI Marrakech. [125]

1.5.7 Surveillance

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

a) Surveillance clinique :

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

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

b) Surveillance biologique :

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

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

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

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

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

c) 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.

1.5.8 Evolution :

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

a) Traitement non contrôlé

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

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

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

Lors d'un sous dosage en glucocorticoïdes, le freinage insuffisant de l'hyperandrogénie est responsable d'une accélération de la maturation osseuse et une soudure prématurée des épiphyses et donc d'une petite taille. Contrairement au surdosage qui entraîne un

retard de croissance avec des manifestations liées à l'hypercorticisme iatrogène en particulier les infections et l'obésité. [88, 89]

b) Traitement contrôlé

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

1.5.9 Diagnostic et traitement prénatal

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

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

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

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

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

[122], un traitement débuté après la 8ème SG étant associé à divers stades d'anomalies de la différenciation sexuelle, mais jamais à un phénotype féminin normal.

1.5.10 Conseil génétique [2, 100, 101]

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

Tous nos patients avaient bénéficié d'un conseil génétique

1.5.11 Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales

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

Quelles sont les contraintes de ce dépistage ? [104]

La première est celle du coût et du mode de financement, la seconde est celle du calendrier serré; c'est au cours de la 2ème semaine de vie qu'ont habituellement lieu les manifestations les plus graves, il s'y ajoute les contraintes d'interprétation des résultats nécessitant un travail d'équipe entre les laboratoires qui effectuent les dosages de la 17 hydroxyprogesterone.

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

1.5.12 Nouvelle thérapie :

Des innovations thérapeutiques sont en cours de développement. Un des objectifs est la reproduction du cycle nyctéméral du cortisol, dont la perturbation est associée, en dehors de tout surdosage, à des troubles de la régulation des glucides, de la pression artérielle, de la prise alimentaire et du sommeil, possiblement en lien avec des interactions entre les gènes de l'horloge et le récepteur glucocorticoïde entraînant une variation de sensibilité aux glucocorticoïdes temps et tissu dépendante [105]. L'administration d'hydrocortisone en continu en sous-cutané par pompe permet de reproduire la sécrétion physiologique du cortisol chez des patients porteurs d'HCS, conjointement à la diminution des taux de 17-OHP, ACTH et d'androstènedione et à l'amélioration de la qualité de vie [106].

Une formulation d'hydrocortisone à libération retardée a également permis de mimer le cycle nyctéméral du cortisol lorsqu'elle est administrée en 2 prises par jour, avec amélioration du contrôle de la maladie et diminution de la dose totale de glucocorticoïdes reçue dans une étude menée en Grande-Bretagne sur 16 patients adultes avec HCS [107].

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

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

CONCLUSION

Au terme de ce travail certaines particularités sont décrites:

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

ANNEXES

Fiche d'exploitation

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-OH chez l'enfant

<p>Identité :</p> <p>Nom/prénom : Nouveau prénom si changement de sexe : Date de naissance : Age de diagnostic :</p> <p>Sexe d'élevage : F • M • indéterminé • • •</p> <p>Consanguinité : 1ere degré • • • • • 2ème degré • non consanguin •</p>	
<p>Motif de consultation :</p>	<p>Bilan para clinique : NFS :</p>
<p>Antécédents: Grossesse : suivie • non suivie •</p> <p>Accouchement : médicalisé : VB • VH • non médicalisé •</p> <p>Age gestational : vaccination : oui • non •</p> <p>Cas similaire dans la famille : OUI • NON •</p> <p>Antécédents personnels médicaux ou chirurgicaux :</p>	<p>Ionogramme sanguin : Na+ = k + = Ca2+ = H CO3-- =</p> <p>Ionogramme urinaire : K+ :</p> <p>NA+ : Glycémie : Dosages hormonaux : 17-OHP = Testostérone : Activité rénine plasmatique : 4androsté</p>
<p>Histoire de la maladie : Âge de début des signes cliniques : Circonstance de découverte : - Syndrome de perte de sel : •</p>	<p>nédione : Aldostérol : ACTH : DHEAS : Cortisol de 8h : Caryotype : LH : FSH : Echographie abdominopelvienne ou surrénalienne : Age osseux : TDM /IRM :</p>

<p>Vomissement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée :•••• <p>Hypotonie :•••</p> <p>Mauvaise prise pondérale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ambiguïté sexuelle • - les deux • <p>+A l'enfance :</p> <ul style="list-style-type: none"> Virilisation - Cryptorchidie • Acné • Hirsutisme Pilosité pubienne • • Autres signes : 	<p>Prise en charge thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> Hydrocortisone per os 10 à 20mg/m²/j • Fludrocortisone 0,1 à 0,2 mg/j • Supplémentation en NaCl 1 à 2g/j • Chirurgie : • (geste, âge, sexe choisi) : <p>Evolution et surveillance :</p> <p>Evolution</p> <p>Immédiate :</p> <p>Evolution au long cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultation : Croissance staturo-pondérale : Accident de décompensation : Effets secondaire du traitement : Perte de vue : décès : Etat psychique des patients et des parents :
--	--

Protocole de PEC de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Diagnostic positif

Circonstances de survenue :

- Anomalie de différenciation sexuelle (examen systématique de tout nouveau-né)
- Déshydratation inexpliquée ;
- Puberté précoce, croissance accélérée,

Biologie :

- Ionogramme sanguin : Hyponatrémie avec hémococoncentration, hyperkaliémie parfois menaçante, hypoglycémie (fréquente, non constante) ; et aussi hypochlorémie, hyperazotémie, acidose métabolique, hypercalcémie

- Ionogramme urinaire : hypernatrurie, hypokaliurie

Bilans

Bilan hormonal :

- 17-OHP élevée (>60nmol/l)
- Cortisol, aldostérone normaux ou abaissés
- ACTH élevée
- DHA et sulfate de DHA

Echographie abdomino-pelvienne : hypertrophie des glandes surrénales, utérus, ovaires, testicules

Caryotype : déterminer le sexe, rechercher une mutation (gène responsable de la 21 hydroxylase)

Signes de gravités

- Troubles hémodynamiques
- Troubles neurologiques
- Acidose métabolique sévère, $\text{pH} \leq 7$
- Natrémie ≤ 125 mmol/L
- Kaliémie ≥ 7 mmol/L

Prise en charge

Mise en condition et traitement d'urgence :

- Prise des constantes, scope, voie d'abord en urgence
- Aviser la réanimation
- Prélèvements sanguins avant tout traitement chaque fois que possible sans retarder la PEC, conserver un tube (prélèvement sur EDTA, centrifugé immédiatement et mis dans un congélateur à 20°C : dosage ultérieure d'ACTH, cortisol et aldostérone.
- ECG : signes d'hyperkaliémie
- Recueil des urines : diurèse, dosage du sodium sur la première miction.

Devant les signes de déshydratation et de l'hyponatrémie :

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

- Hydrocortisone : 2mg/kg/4-6h en intraveineux
- Kayexalate : 1g/kg/j par voie orale si hyperkaliémie à long terme :
- Hydrocortisone : 20mg /m2/j en 2 à trois prises par voie orale à vie
- Fludrocortisone : 40à 100ug /j dans la forme classique avec perte de sel
- Na Cl : 500mgX 3/ j par voie orale jusqu'à l'âge de 2 ans
- Les antis androgènes dans la forme non classique diagnostiquée à l'adolescence

Traitement chirurgical :

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

Soutien psychologique pour les parents et l'enfant

- ✚ Conseil génétique : la maladie se transmettant sur le mode autosomique récessif, un conseil génétique est possible et souhaitable.
- Prise en charge multidisciplinaire : pédiatre, chirurgien, endocrinologue, psychologue, généticien)

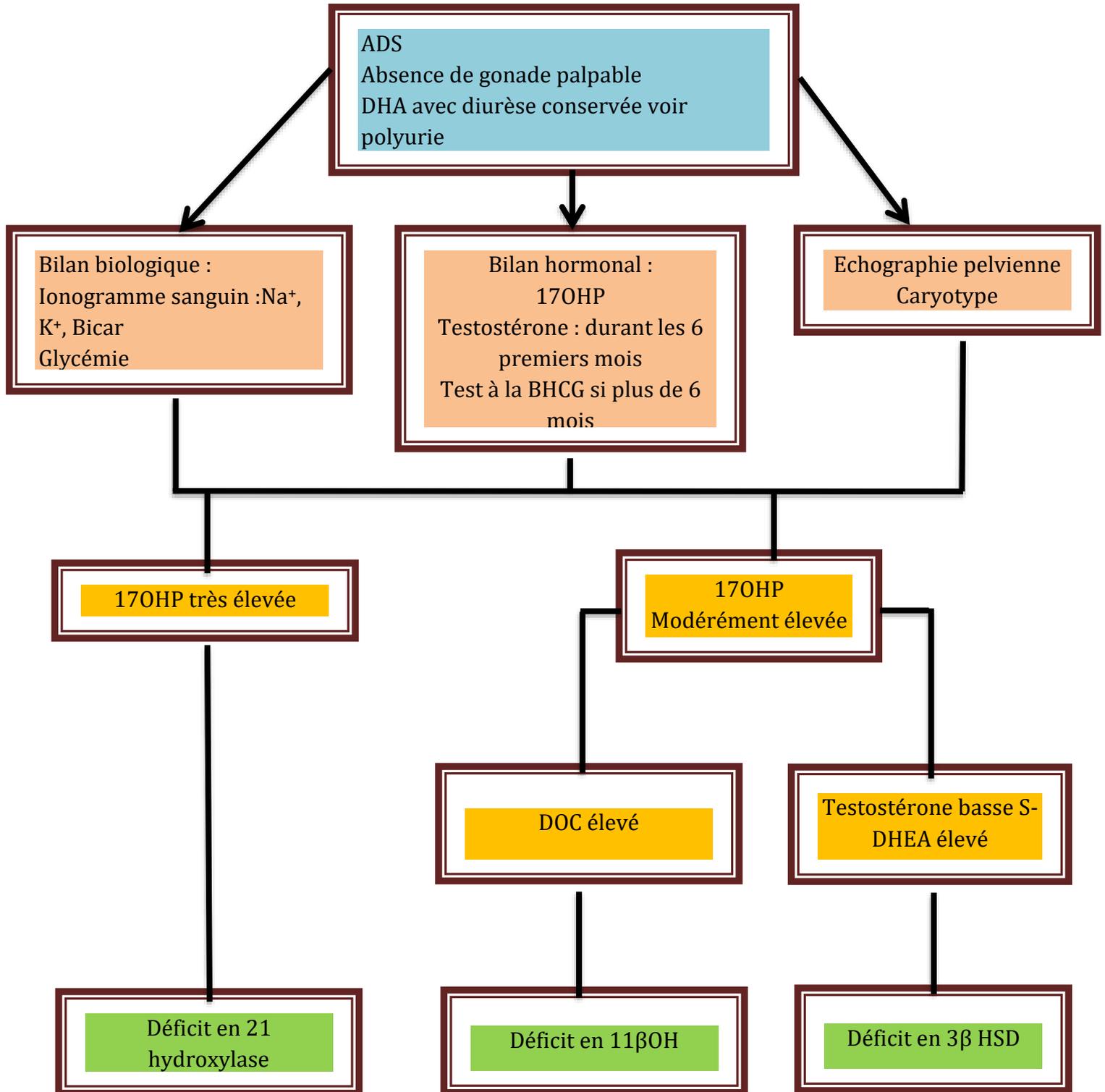
Suivi :

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

Pronostic :

L'espérance de vie peut être réduite puisque les patients atteints d'HCS sont à plus haut risque d'insuffisance surrénale aigue et de troubles cardiovasculaires et métaboliques. Mal contrôlée, la maladie peut augmenter le risque de ces complications, ainsi que celui d'inclusions surrénaliennes intratesticulaires, d'irrégularités du cycle menstruel et d'hypofertilité.

ARBRE DECISIONNEL



Résumé

Introduction :

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase est une anomalie de la stéroïdogénèse surrénalienne et constitue l'étiologie la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes de l'enfant. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, s'exprimant le plus souvent par une virilisation du fœtus féminin à des degrés variables.

Objectifs :

Le but de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et le suivi ; pour les professionnels de santé susceptibles d'interagir avec les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase au service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès ; pour leur prise en charge optimale et le parcours de soins de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.

Matériels et Méthodes:

Notre étude est nature rétrospective, incluant les enfants qui ont été hospitalisés ou suivis au service de pédiatrie, en collaboration avec le service de chirurgie pédiatrique et de génétique du CHU Hassan II de Fès sur une période de 05 ans allant du 01 Octobre 2017 au 31 Octobre 2022 ; chez qui le diagnostic de l'HCS a été retenu.

Résultats :

L'analyse globale de nos résultats nous a permis de déduire que : l'âge moyen au moment de diagnostic était de 2 ans et 1 mois. Le diagnostic a été posé en période néonatale dans 43.4 %. La sex-ratio était de 1.3. Le mariage apparenté a été notée chez 43.4% des patients et des cas familiaux ont été retrouvés dans 21.7% des cas .le motif de consultation le plus fréquent les anomalies de différenciation sexuelle était suivie par la déshydratation. La forme classique a été observée dans 95 % des cas, la forme virilisante pure a représenté respectivement 5%.

Conclusion :

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase un vrai problème de santé publique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et un suivi au long cours. Il est donc fondamental d'établir un dispositif pour le suivi des patients afin de l'amélioration de leurs conditions de vie.

Abstract

Introduction:

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency is an abnormality of adrenal steroidogenesis and the most common cause of adrenal insufficiency in children. It is a genetic disease with autosomal recessive transmission, most often expressed by virilization of the female fetus to varying degrees.

Objectives:

The aim of our work is to describe the epidemiological, clinical, paraclinical profile and follow-up; for healthcare professionals likely to interact with patients with congenital adrenal hyperplasia by 21-hydroxylase deficiency in the pediatric department of the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès; for their optimal management and care pathway from pediatric age to adulthood.

Materials and Methods:

Our study is retrospective in nature, including children who were hospitalized or followed at the pediatric department, in collaboration with the pediatric surgery and genetics department of the CHU Hassan II de Fès over a period of 05 years from October 01, 2017 to October 31, 2022; in whom the diagnosis of HCS was retained.

Results:

The overall analysis of our results enabled us to deduce that: the mean age at diagnosis was 2 years and 1 month. The diagnosis was made in the neonatal period in 43.4% of cases. The sex ratio was 1.3. Related marriage was noted in 43.4% of patients, and familial cases were found in 21.7% of cases. The most frequent reason for consultation was sexual differentiation anomalies, followed by dehydration. The classic form was observed in 95% of cases, the pure virilizing form accounted for 5% respectively.

Conclusion:

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency is a real public health problem requiring multidisciplinary management and long-term follow-up. It is therefore essential to establish a system for monitoring patients in order to improve their living conditions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Samara-Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine.

Blocs enzymatiques précoces de la surrenale. EMC

Endocrinologie-nutrition [10-015-B-20].

2. M. G. Forest, V. Tardy, M. Nicolino, M. David, Y. Morel

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

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

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

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

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

4. Melvin M. Further

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

Pediatric. 1998, 102

5. Anthony J, Swerdlow D.

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

J. pediatr, 1998, 133(4)

6. Forest M.G, David M.

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

Rev. Prat 1991, 41(13)

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

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

Endocrino l. Metab. 2001, 86(1)

8. HansH, Rivkees S, Cowley D et Al

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

J. Pediatr. 1999, 134(2)

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

Hyper androgénie par déficit en 3 β hydroxy steroide déshydrogénase à révélation tardive Presse. Med 1994, 23, 1339-43.

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

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

Nature. 29 décembre1984. Vol. 312, n°5993, p. 465-467.

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

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

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

Clinical and biochemical varability of congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta hydroxylase defecency. A study of 25 patients

J. Endocrinol. Metab. 1983, vol 56, p: 222–229.

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

Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency

Exp Rev Mol Med, 2007, 9(11), 1-23.

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

Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies.

J Clin Endocrinol Metab 2001; 86, 5651-7

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

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

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

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

17. HUANG, N., ET AL.

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

18. HUGHES I

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

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

20. Atlas d' histologie humaine et animale

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

Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.
Pediatrics 2006; 117:e98-e105.

21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease.
Annales d' Endocrinologie., 2005, 66, n° 3, 225-232.

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

Phenotype- genotype correlation in 56 women with non classical congenital hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency.
J. Clin. Endocrinol.Metab. 2001, 86 (1)

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

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

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

25. YANASE T, SIMPSON ER, WATERMAN MR.

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

Endocr Rev 1991; vol: 12, p: 91-108.

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

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

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

27' Pr Juliane LEGER/Endo-ERN

27. P. C. WHITE

Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls

J Clin Invest, 2006, 116(4), 872-4.

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

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

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

29. KRONE N. ET AL

Analyzing the Functional and Structural Consequences of Two Point Mutations (P94L and A368D) in the CYP11B1 Gene Causing Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting from 11-Hydroxylase Deficiency

J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(7), 2682-2688.

30. THILEN A, LARSSON A.

Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969- 1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis.

Acta Paediatr Scand 1990, vol; 79, p: 168-75.

31. NEW M.I.

Extensive clinical experience: non classical 21-hydroxylasehyperplasia.

J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11), 4205-14.

32. Forest M.G

Déficit enzymatique surrénaliens

Rev. Prat. 1998,48

33. Kandmir N, Yordam N.

Congenitaladrenal hyperplasia in Turkey

Acta pediatri, 1997, 86 (1)

34. Amri F, Ntroudi, S.Fejji.

Hyperplasie congénitale des surrénales: aspects épidémiologiques et évolutifs.

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

35. Cartigny- Maciejewsky M, Guilley N.

Le dépistage néonatal de l' hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21hydroxylase :
expérience lilloise 1980-1996

Arch. Pediatr. 1999, 6 : 157-8

**36. VAN DER KAMP HJ, OTTEN BJ, BUITENWEG N, DE MUINCK KEIZER- SCHRAMA SM,
OOSTDIJK W, JANSEN M, ET AL.**

Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylasedeficiency patients.

Arch Dis Child 2002; 87:139-44.

37. KANDEMIR N, YORDAM N.

Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients.

Acta Paediatr 1997; vol 86, p: 22-5.

38.WHITE PC, SPEISER PW.

Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenalhyperplasia.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16:273-88.

39. Krone N, Arlt W.

Genetics of congenital adrenal hyperplasia.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 Apr;23(2):181-9.

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

New insight into the molecular basis of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzyme.

J Clin Endocrinol Metab 1999; 84, 4410-25.

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

Regional mapping of genes encoding human steroidogenic enzymes: P450_{scc} to 15q23-q24; adrenodoxin to 11q22; adrenodoxin reductase to 17q24-q25; and P450_{c17} to 10q24-q25.

DNA Cell Biol; 1991.vol: 10, p: 359-365.

42. KNORR D.

Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia in infancy.

Act Paediatr Jpn 1988; 30:89-92.

43. GIRGIS R, WINTER JS.

The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3926-9.

44. FOREST MG, TARDY V, NICOLINO M, DAVID M, AND MOREL Y

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

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

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

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

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

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

Hyperplasie congénitale des surrénales.

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

47. KRONE N., ARLT W.

Genetics of congenital adrenal hyperplasia

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

48. PINTO G, TARDY V, TRIVIN C, THALASSINOS C, LORTATJACOBS, NIHOUL-FEKETE C, ET AL.

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

J Clin Endocrinol Metab 2003; 88, 2624-33.

49. Anthony J, Swerdlow D.

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

J. pediat, 1998, 133(4)

50. Forest M.G, Morel Y

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

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

51. Nordenstrom A, Thilen A, Larson A.

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

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

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

Hyperplasie congénitale des surrénales : stratégie diagnostic et thérapeutique.

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

53. Pang S

Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic evaluation update.

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

54.White PC, Speiser PW.

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.

Endocr Rev 2000;21:245-91.

55. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, et al.

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

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

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

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

Mol. Biol: 1999, 69(6)

57. David M.

Hyperplasie congénitale des surrénales

Endocrinologie pédiatrique Paris 1984.

58. Kirhnle U, Bullinger M.

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

59. Linqette M.

Généralités sur les états intersexués

EMC. Glandes 10033 A-10.1

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

Les déficits en 21 hydroxylase à révélation tardive de l'enfant

An Pediatr, 1993, 40(7)

61. Frank G.R

Nearfatal misdiagnosis of congenital adrenal hyperplasia

J. Pediatr 1997, 131(1)

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

False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia.

Eur J Pediatr 2008; 167: 479-481.

63. Yvonne Fullaa, Laurence Guignatb, Marie-Annick Duguéa, Guillaume Assiéb, Xavier Bertagnab

Exploration biologique de la fonction corticotrope

Revue francophone des laboratoires - NOVEMBRE 2009 - N°416

64. Morel Y, Bertrand J, Rappaport R.

Disorders of hormone synthesis in

Pediatric endocrinology 1993, 181-90

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

Mutational analysis in Lebanese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency

Horm Res. 2000, 53: 77-82

66. Melvin M.

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

Pediatric. 1998, 102

67. Salhi O

Hyperplasie congénitale des surrénales

Thèse Med. Rabat. 1999, 163

68. Kangarloo H

Sonography of adrenal glands in neonates and children.

Clin. Ultrasound, 1986, 14, 43-7

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

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

70. 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)

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

Congenital adrenal hyperplasia

Lancet 2005 ; 365 : 2125-2136

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

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

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

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

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

74. Forest M.G.

Adrenal tests In: functional endocrinologic diagnosis in children and adolescents

Edition Ranke, 1992.

75. PHYLLIS W. ET AL.

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

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

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

Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness

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

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

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

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

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

Consensus statement on management of intersex disorders.

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

79. Sautel P

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

These Med.lyon.6 1989, 12.

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

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

81. Franzel S, DoorH.G.

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

J.Medwoch. 1998.723(27): 827-31.

82. P. C. Hindmarsh,

Management of the child with congenital adrenal hyperplasia,

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

83. T. H. Johannsen, C. P. L. Ripa, E. L. Mortensen, and K. M. Main,

Quality of life in 70 women with disorders of sex development

European Journal of Endocrinology, vol. 155, no. 6, pp. 877–885, 2006.

84. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al.

Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline.

J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1105–20. Epub 2008 Feb 5.

85. Jaakkola J, Vuolteenaho R.

Growth of patients with 21 hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.

Pediat. Research, 1997, 86(1)

86. Bost M

Puberté précoce

EMC. Endocrino-nutrition. 10033C 10.

87. Lee H, Kuo J, Chao H et al.

Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in Chinese.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (2)

88. Van der Kamp H.J., Otten B.J., Buitenweg N., De Muinck Keizer-Schrama S.M., Oostdijk W., Jansen M., et al.

Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients

Arch. Dis. Child. 2002; 87: 139-144

89. Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg, Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen, and Perrin C. White A

Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency

International Journal of Pediatric Endocrinology March 2010

90. E.A., Dimeglio L.A., Wright J.C., Freidenberg G.R., Seshadri R., Pescovitz O.H.

Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis

J. Pediatr. 2001; 138: 26-32

91. Saroj Nimkarn. Maria I.

Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

Molecular and Cellular Endocrinology 300(2009) 192-196

92. Forest M.

Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency Hum.

Reprod. Update 10. 469-485 (2004)

93. Lee, H, H . Lee Y, J. Chan P. Lin C, Y

Use of PCR-based amplification analysis as a substitute for the southern blot method for CYP21 deletion detection in congenital adrenal hyperplasia .

clin. Chem. 50.1074-1076 (2004)

94. Mao R , Nelson L Kates R

Prenatal diagnosis of 21 hydroxylase deficiency caused by gene conversion and rearrangement : pitfalls and molecular diagnostic solutions prenatal.

Diagn 22 2014-2020 (2002)

95. Hall C, Jones J, Dolezal C,

Behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia

J. Clin. Endocrinol. Metab 89: 419-424 (2004)

96. Carlson A, Obeid J Marshall I,

Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies.

Endocrinologist 13, 233-239 (2003)

97. Lajic S, Wedell A, Hungbui T et al

Long term somatic follow-up of prenatally treated children with CAHJ.

Clin. Endocrinol. Metab, 1998, 83 (11)

98. Dumic M, Brkljacic L, Plavsic V et al

Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in Croatia

Am, J. Med Genet, 1997, 72 (3)

99. New MI

Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia the USA experience

Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30; 1-13

100. Guidollet Tardy V.

Le déficit en 21-hydroxylase .mis au point de l' exploration moléculaire de 1538 patients et 188 hétérozygotes, corrélations génotype phénotype.

Thèse de doctorat. University Lyon I. 2002

101. association française pour le dépistage et prévention des handicaps de l' enfant(AFDPHE)les prélèvements de sang sur papier pour le dépistage néonatal.Recommandations pour leur collecte, leur traitement et leur conservation

ArchPed 1995,2 : 3-7

102. Calender Arecommandations éthiques dans le cadre du dépistage génétique des affectionsendocrines à caractère héréditaire

An Endocrinol. 1997, 85 : 343-48

103. Croiset M, Guillet J, Lambert B

Hyperplasie congénitale des surrénales et dépistage néonatal.

Rev. Franc. Endocrinol clin, 1987, 28,3

104. JC Joble

Dépistage néonatal de l' hyperplasie congénitale des surrénales est-il utile ?

Immunoanalbiolspéc (1992) 33, 101-104

105. Johannsson G, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Stewart PM.

Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: areview of current and future treatments.

Curr Med Res Opin2014 Sep;30(9):1833-47.

106. Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, Gounden V, Kumar P, Sinaii N, et al.

A Phase 2 Study of Continuous Subcutaneous HydrocortisoneInfusion in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia.

J Clin Endocrinol Metab 2016 Dec;101(12):4690-8.

107. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA,Digweed D, et al.

A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatmentof adults with classic congenital adrenal hyperplasia.

J Clin Endocrinol Metab 2015 Mar;100(3):1137-45.

108. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, et al.

Single-Dose Study of a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency.

J Clin Endocrinol Metab 2016 Mar;101(3):1174-80.

109. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, et al.

Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency.

J Clin Endocrinol Metab 2014 Aug;99(8):2763-70.

110. Perdomini M, Dos Santos C, Goumeaux C, Blouin V, Bougnères P.

An AAVrh10-CAG-CYP21-HA vector allows persistent correction of 21-hydroxylase deficiency in a Cyp21(-/-) mouse model.

Gene Ther 2017 May;24(5):275-81.

111. Saroj Nimkarn and Maria I.

New Steroid 11 β -hydroxylase deficiency, congenital adrenal hyperplasia Adrenal Steroid Disorders Program,

Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029, USA (2008)

112. Nils Krone, MD

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

113. L. Chabraoui a F. Abid a R. Menassa b A. Gaouzi c A. El Hessni d Y. Morel. B

Three Novel CYP11B1 Mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 11 β -Hydroxylase Deficiency in a Moroccan Population

HORMONE RESEARCH PEDIATRIC 2009

114. J Paul Frindik, MD,

FACE Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences <http://emedicine.medscape.com> (2010)

115. Parsa AA, New MI

Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia.

J Steroid Biochem Mol Biol 165: 2–11. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.06.015

116. L. Dumeige et al.

Nouveautés dans l' hyperplasie congénitale des surrénales.

Annales d' Endocrinologie 78 (2017) S21-S30

117. Muñoz LN, Ochetti M, Perez G, Sobrero GM, Silvano LK, Martin SE, et al.

Measurement of Serum 17 α -Hydroxyprogesterone in Infants by Radioimmunoassay.

Pediatr Endocrinol Rev PER2015 Jun; 12(4):366-72.

118. Travers S, Martinerie L, Bouvattier C, Boileau P, Lombès M, Pussard E.

Multiplexed steroid profiling of gluco- and mineralocorticoid pathways using a liquid chromatography tandem mass spectrometry method.

J Steroid Biochem Mol Biol 2017 Jan; 165(Pt B):202-11.

119. Bougnères P, Bouvattier C, Cartigny M, Michala L.

Deferring surgical treatment of ambiguous genitalia into adolescence in girls with 21-hydroxylase deficiency: a feasibility study.

Int J Pediatr Endocrinol 2017; 2017:3.

120. Turcu AF, Auchus RJ.

Clinical significance of 11-oxygenated androgens.

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017 Jun; 24(3):252-9.

121. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al.

Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia.

J Clin Endocrinol Metab 2012 Dec; 97(12):4429-38.

122. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, Gay CL, Chatelain P, David M, et al.

Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46, XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures.

J Pediatr Urol 2014 Oct; 10(5):941-7.

123. N.S.Fedala, A.Safer.

Hyperplasie congénitale des surrénales:à propos de 50 cas .

Annales d'endocrinologie74(2013):322-34

124. O.Benabbas.

Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation néonatale à propos de 9 cas.

Thèse en médecine Université sidi Mohammed ben abdellah FES, 2011.88

125. M. Chabah.

Hyperplasie congénitale des surrénales.

Thèse en médecine Université Hassan II Casablanca .2012.42