ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES

SUIVI DES HYPERPLASIES CONGENITALES DES SURRENALES : DEFI ET HANDICAPS

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr CHAFAI EL ALAOUI Asmae

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Spécialité : PEDIATRIE

Sous la direction de : PROFESSEUR Sanae ABOURAZZAK

Co-rapporteur : PROFESSEUR Fouzia HMAMI

Session Juin 2017

Liste des abréviations

11β OH : 11 β hydroxylase

17 OHP : 17 hydroxy progestérone

21-OH : 21 hydroxylase

3β HSD : 3β hydroxystéroïde déshydrogénase

AC : anticorps

ACTH : hormone adrenocorticotropique

ADS : Anomalie de différenciation sexuelle

CR : compte rendu

CRO : compte rendu opératoire

CYP 17 : gène de la 17 α hydroxylase

CYP11B2 : gène de la 11 β hydroxystéroïdes déshydrogénase

CYP21 : gène de la 21 hydroxylase

DOC : désoxycorticostérone

DS : déviation standard

HCS : Hyperplasie congénitale des surrénales

HTA : Hypertension artérielle

HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone

IV : intraveineuse

P : Poids

PEC : prise en charge

M ou m : à la moyenne des déviations standards

NaCl : chlorure de Sodium

NFS : numération formule sanguine

Ng : nanogramme

OGE : organes génitaux externes

OGI : organes génitaux internes

RHD : réhydratation

T : taille

Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage de consaguinité chez les patients atteints d'HCS

Figure 2: Répartition des malades en fonction de leur symptomatologie

Figure 3: Répartition des malades en fonction de leurs poids par rapport aux DS

Figure 4: Répartition des malades en fonction de leurs tailles par rapport aux DS

Figure 5: Répartition en fonction des stades de PRADER dans notre série

Figure 6: Signes physiques relevés à l'examen des enfants atteints d'HCS

Figure 7: Troubles hydroélectrolytiques retrouvés dans notre série

Figure 8: Protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant

Figure 9: Répartition des enfants atteints d'HCS en fonction des anomalies staturo pondérales

Figure 10: Evaluation de la satisfaction des mères de la chirurgie de féminisation

Figure 11: Histologie de la glande surrénale

Figure 12: Physiologie de la stéroïdogenèse des hormones surrénaliennes

Figure 13: schéma montrant le fonctionnement normal de la surrénale et le retentissement en cas de déficit en 21-hydroxylase

Figure 14: représentation schématique montrant la différence entre l'état normal de la synthèse des stéroïdes surrénaliens (A) et en cas de déficit enzymatique (B)

Figure 15: Schéma objectivant le résultat du déficit en 21-hydroxylase et les conséquences

Figure 16: Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens adaptée selon Forest MG. Ann Endocrinol 2005

Liste des images

Image 1: carte de soins et d'urgence d'insuffisance surrénalienne

Image 2: image montrant l'hypertrophie clitoridienne, les grandes lèvres striées et fusionnées en bas chez un enfant de caryotype 46 XX

Image 3: image montrant l'hypertrophie clitoridienne et un seul orifice avec des grandes lèvres fusionnées en bas chez un enfant de caryotype 46 XX

Image 4: image montrant l'une des étapes de la vaginoplastie : Incision longitudinale sur infundibulum, l'incision en U suivant les bourrelets génitaux et la dissection des lambeaux.

Image 5: image montrant l'une des étapes de la vaginoplastie de la fixation des lambeaux à la peau.

Image 6: image montrant le résultat final de la chirurgie de féminisation

Image 7: courbe de croissance

Image 8: courbe de croissance et taille finale de l'enfant Meryem.A

Image 9 : courbe de croissance de l'enfant R.Mohamed, porteur déficit 11 β hydroxylase et qui a un développement staturo pondéral accéléré ainsi qu'une pseudo puberté précoce

Image 10: image montrant une hypertrophie clitoridienne

Image 11: image montrant des OGE virilisés, hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres fusionnées en bas

Image 12: image montrant la virilisation des OGE chez l'enfant Meryem avant l'intervention chirurgicale

Image 13: image montrant des OGE d'une fille âgée de 18 ans ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale de féminisation, mais qui garde toujours des grandes lèvres striés et hyper pigmentées.

Image 14: absence de développement mammaire chez l'enfant Meryem âgée de 18 ans actuellement

Image 15 : image montrant l'aspect actuel des OGE de l'enfant K.A âgée de 4 ans et ayant subi une intervention de féminisation

Image 16: image montrant l'état actuel des OGE chez l'enfant Meryem âgée de 18 ans et ayant subi une intervention de féminisation

Image 17: image montrant l'aspect des OGE actuel chez l'enfant A.B âgée de 7 ans et ayant subi une intervention de féminisation

Image 18 : compte rendu psychiatrique de l'enfant Zakaria A

Image 19: protocole du suivi des HCS en fonction de l'âge H

Image 20: Protocole de prise en charge en vue d'une chirurgie HAS

Image 21 : Protocole thérapeutique de l'insuffisance surrénalienne chez l'enfant (HAS)

Liste des tableaux

Tableau 1 : répartition des malades en fonction de l'âge au moment du diagnostic

Tableau 2 : répartition des malades en fonction de l'âge actuel

Tableau 3 : répartition des malades en fonction du sexe déclaré par rapport au caryotype

Tableau 4 : répartition des malades en fonction du déficit hormonal responsable

Tableau 5 : répartition des malades en fonction de la valeur de la testostérone

Tableau 6 : répartition des malades en fonction de leurs caryotypes

Tableau 7 : âge et date de la vaginoplastie pour nos patientes

PLAN

INTRODUCTION 13
MATERIEL ET METHODE 16
RESULTATS 21
I. Données épidémiologiques 24
1. L'âge 25
2. Consanguinité et cas similaires dans la famille 26
3. Sexe ratio 26
4. Le sexe d'élevage et le génotype 26
II. Diagnostic positif 27
1. Signes fonctionnels 27
1.1. Signes physiques 28
a. Anomalies staturo-pondérales 28
b. Déshydratation 29
c. HTA 29
d. Ictère 29
e. Hyperpigmentation 29
f. Anomalie de la différenciation sexuelle 29
2. Paraclinique 30
a. Troubles hydroélectrolytiques 30
b. Bilan étiologique 31
c. Caryotype 33
d. Imagerie 33
III. Traitement 35
1. Le traitement de la phase aigue 35
2. Le traitement de fond 36
3. Le traitement Chirurgical 37
4. Prise en charge psychologique 45
IV. Suivi 46
1. Suivi médical 46

a. Rythme du suivi 46
b. Anomalie de la croissance staturo pondérale 46
c. Effets secondaires du traitement par hydrocortisone 49
d. Signes d'hyperandrogénie : 49
e. Puberté 52
f. Accidents de décompensation 52
g. Hospitalisations 52
2. Su ivi chirurgical 53
a. Rythme du suivi 53
b. Résultats chirurgicaux 53
c. Dilatations 55
3. Suivi psychologique 55
a. Estime de soi : 55
b. Relations sociales : 55
c. Scolarité 56
d. Vie socio professionnelle des Parents 56
4. Suivi biologique 57
5. Suivi du traitement 58
DISCUSSION 59
I. Anatomie et physiologie 60
1. La glande surrénale 60
2. Histologie 60
3. Physiologie de la stéroïdogenèse des hormones surrénaliennes 62
3.1. Synthèse des minéralocorticoïdes 62
3.2. Synthèse des glucocorticoïdes 62
3.3. Synthèse des stéroïdes sexuels surrénaliens 63
4. Rôles des stéroïdes surrénaliens 63
4.1. Rôle des glucocorticoïdes 63
4.2. Rôle des minéralocorticoïdes 63

4.3. Rôles des androgènes surrénaliens 64
II. Physiopathologie 65
1. Un déficit en cortisol 65
2. Déficit en aldostérone 66
3. Déficit des androgènes 66
4. Classification 67
III. Épidémiologie 69
1. Prévalence 69
2. L'âge 69
3. Sexe ratio 69
4. Consanguinité et cas similaires 69
5. Sexe déclaré et génotype 70
IV. Diagnostic 71
1. Formes Cliniques 71
2. Paraclinique 76
V. Traitement 79
VI. SUIVI 83
1. Objectifs 83
2. Suivi médical et comparaison 83
a. Rythme du suivi 83
b. Contenu des consultations 84
c. Poids, taille, IMC et comparaison aux séries 84
d. Effets secondaires au traitement 85
e. Puberté 86
f. Accidents de décompensation 87
g. Préparation à la chirurgie 87
3. Suivi biologique 89
4. Suivi du traitement 89

a. En cas des anomalies des organes génitaux externes chez la fille avec état clinique satisfaisant 89
b. Insuffisance surrénalienne aiguë : hospitalisation 90
c. les formes classiques : 91
d. Dans les formes non classiques 92
e. Traitement en cas de stress : 92
f. Traitement en cas de décompensation, ... 93
g. Traitement en cas de chirurgie (anesthésie) 94
h. Objectifs du suivi du traitement 94
5. Suivi chirurgical 95
a. Rythme et objectifs 95
b. Comparaison aux séries 95
6. Suivi psychologique 97
VII. Le dépistage néonatal systématique 99
VIII. Diagnostic anténatal 99
CONCLUSION 102
RESUMES 104
BIBLIOGRAPHIE 109

INTRODUCTION

L'HCS correspond à un groupe de maladies génétiques de transmission autosomique récessive, caractérisées par un défaut d'activité d'une des enzymes nécessaires à la biosynthèse du cortisol. Le déficit en cortisol entraîne une sécrétion excessive d'ACTH, stimulant les surrénales qui deviennent hypertrophiques. Cinq complexes enzymatiques sont nécessaires pour assurer la transformation du cholestérol en cortisol. Pour chaque complexe a été décrit un déficit enzymatique entraînant une insuffisance surrénalienne et une anomalie de la différenciation sexuelle, qui affecte soit la fille, soit le garçon, selon l'étiologie du déficit. La symptomatologie clinique est prédominée par la déshydratation et les vomissements. Les désordres hydro-électrolytiques concernent l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie, le déficit en 21 hydroxylase est le déficit le plus prédominant. L'échographie abdominopelvienne est réalisée pour objectiver le type des organes génitaux internes tandis que le caryotype est réalisé pour déterminer le génotype.

La prise en charge médicale en urgences en cas d'insuffisance surrénalienne aigue, vise à rétablir un bon état d'hydratation ainsi qu'à la correction des troubles hydro électrolytiques. La prise en charge à long terme vise à substituer la production du cortisol. La prise en charge chirurgicale trouve sa place dans la réparation esthétique des organes génitaux externes.

Le suivi endocrinologique est assuré au rythme de 2 à 4 mois chez le nourrisson, de 3 à 6 mois chez l'enfant et l'adolescent. Les doses d'hydrocortisone sont adaptées en fonction de la croissance staturo pondérale, des signes d'hyperandrogénie et de la tension artérielle. Le suivi post-chirurgical est rapproché entre 1 et 3 mois après la chirurgie, au moment et après la période pubertaire. Les patientes et leurs parents doivent être accompagnés psychologiquement dans ce projet chirurgical. Le suivi assure également l'évaluation de la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique et les conséquences scolaires de l'enfant et socioprofessionnelles des parents. Le défi que nous relevons

en suivant ces malades est d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale, entre l'hyperstimulation androgénique et la freination thérapeutique par les corticoïdes. Ainsi que d'assurer une bonne qualité de vie en évaluant le retentissement psychologique en particulier si une intervention chirurgicale de féminisation a eu lieu.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective recueillant tous les cas d'HCS répertoriés aux services de réanimation néonatale, pédiatrie, consultation endocrinologie pédiatrique, et service de chirurgie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès entre 2009 et 2017. Elle porte sur les dossiers de 26 malades, les paramètres du suivi endocrinologique, psychologique et chirurgical. Pour ce recueil nous avons établi une fiche d'exploitation rapportée ci-dessous.

L'objectif de notre étude est de rapporter l'expérience de ces services, décrire le suivi de ces patients dans notre contexte depuis le diagnostic, en précisant leur croissance, leur morphotype, et les aspects psychologiques ainsi que les difficultés rencontrées afin d'obtenir un équilibre hormonal satisfaisant.

Critères d'inclusion

Tous les dossiers des enfants présentant une hyperplasie congénitale des surrénales recueillis au CHU Hassan II de Fès.

Critères d'exclusion

Les enfants présentant des troubles de différenciation sexuelle, qui ne sont pas dus à une hyperplasie congénitale des surrénales et les malades perdus de vue.

Fiche d'exploitation

Données épidémiologiques

Age actuel Age au moment du diagnostic

Consanguinité

ATCD : Cas similaire dans la fratrie Décès dans la fratrie

Sexe déclaré à la naissance

Génotype

Diagnostic

Signes fonctionnels :

Vomissements Diarrhées Amaigrissement Fièvre Hypotonie Refus de tétés

Signes physiques :

Poids DS Taille DS

Température

DHA 5% 10 % 15%

HTA ADS PRADER Ictère

Bilan paraclinique :

Ionogramme sanguin

Hypo Natrémie:

Hyper Kaliémie :

Insuffisance rénale :

Hypo Glycémie :

Hypokaliémie

Hyper natrémie

Natriurèse

Bilan hormonal :

17-OHP plasmatique : (VN: 1,5±0,6ng/ml)

Testostérone : (VN: 2,4±0,48ng/ml)

LH : (VN : <1mUI/ml)

FSH : (VN :<5mUI/ml)

DHA

Corticostérone

Caryotype

Echographie ou IRM

Traitement :

Traitement de la phase aigue

Traitement substitutif

Traitement chirurgical

PEC psychologique

Evolution et surveillance :

Suivi

a. suivi médical

Rythme du suivi

Anomalie de la croissance staturo pondérale

Effets secondaires du traitement

Signes d'androgénie : hirsutisme

Puberté : âge régularité du cycle

Accidents de décompensation

Hospitalisations

b. Suivi chirurgical

Rythme du suivi

Résultats chirurgicaux

Dilatations

Age de l'intervention

c. <u>Suivi psychologique</u>

Questionnaire

1. Estime de soi :

   En quoi l'enfant se sent-il capable ? Sait-il reconnaître ses succès ?

   A-t-il un réseau d'amis développé ?

   Quelle responsabilité assure-t-il dans la maison ?

2. Relations sociales : est ce que l'enfant a des amis ? oui☐ non☐

   Est-ce qu'il est mis à l'écart à l'école ou à la maison par ses frères et sœurs ?

3. Scolarité : est ce que l'enfant va à l'école ?

Comment sont ses résultats scolaires ? Très bon☐ bon☐ moyen☐

médiocre ☐

4. Vie socio professionnelle des Parents : est ce que la maladie a changé la vie socio-

   professionnelle du père ? oui☐ non☐

RESULTATS

Nous avons regroupé 26 observations d'hyperplasie congénitale des surrénales que nous avons rapportés sur les tableauxci- joints:

	Noms	Age Dg	Age actuel	Consanguinité	Sexe déclaré	Caryotype	Décès fratrie cas similaire	Signes fonctionnels	Examen clinique	PRADER	Ionogramme	Echographie ou IRM	Traitement	Déficit hormonal	Rythme	Anomalies SP	Effets second Ttt	S. hyper androgénie	Puberté	Accidents décompensation	Hospita-lisations	Suivi chirurgical Et dilatations	Suivi psychologique
1	Asmae	6 m	20A	Oui	F	46 XX	Non	Vomissements Diarrhées ADS	DHA +ADS + dénutrition	III	-	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	4m	M	N	Hirsutisme	Oui irrégulier	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
2	Meryem	16 m	18A	Non	F	46 XX	Non	Vomissements + crises convulsives	HTA+ADS+ DHA	III	-	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl+ loxen	11β hydroxylase	3m	M	N	Pilosité thoracique et visage, mélanodermie OGE	Oui Irrégulier Pas de CSII	1	0	Séances de dilatations	Bne estime de soi, elle a des projets pour l'avenir, sport collectif : volley, scolarisé au lycée, la mère n'arrive pas à amener sa fille au bain maure.
3	Amina	7 m	7A	Oui	M	46 XX	2 décès dans la fratrie, DHA+ADS	Vomissements Diarrhées ADS fièvre	DHA + Fièvre + P -1, T M	V	Na 132, K 5.6, glycémie 0.8 Urée 0.24 créa 6	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + ATB + NaCl	21 hydroxylase	6m 4m	P +1 T+1.5	N	N	N	2	1	Séances de dilatations	Problèmes conjugaux, en voie de divorce, plus de coopération par le père, plus de traitement plus de bilan.
4	Aicha	J 10	7A	Oui	F	46 XX	1 décès	ADS+ Vomissements	ADS+ DHA	IV	Na 117 K 5 Glycémie 0.65 Urée 1.37 créa 5	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl	3β hydroxystéroide déshydrogénase	3m	M	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
5	Houda	J 10	4A	Non	M	46 XX	Non	ADS + vomissements	DHA +ADS P -1, T -1	IV	Na 124 K 6	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl	3β hydroxystéroide déshydrogénase	4m	P-1 T -1	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
6	Souhaila	J 10	3A 8m	Oui	F	46 XX	1 frère décédé Une cousine suivie	ADS	ADS	IV	-	Utérus + ovaires	HSHC	21 hydroxylase	3m	P-3 T -4	N	N	N	4	2	Séances de dilatations	Bne insertion familiale, scolarisé, peu d'amis, résultats scolaires moyens,
7	Yasmine	4 m	7A	Non	F	46 XX	2 petites sœurs jumelles atteintes de HCS	ADS + vomissements + diarrhées	DHA + ADS	IV	-	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	4m	P +1 T m	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bne estime de soi, problème entre les parents, syndrome dépressif chez la mère 3 filles atteintes d'HCS
8	Jannat	6 m	3A 2m	Non	F	46 XX	Non	ADS + vomissements	DHA+ ADS	III	-	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	3 m	M	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bne estime de soi , bne insertion des parents dans la société , scolarisé avec d'assez bons résultats scolaires
9	Ritaj	J 30	18 m	Oui	F	46 XX	Cousine HCS	ADS	ADS	III	-	Utérus + ovaires	HSHC	21 hydroxylase	4m	M	N	N	N	1	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
10	Khaoula	10 m	4 ans	Non	F	46 XX	Cousine HCS	Vomissements + diarrhées +fièvre	DHA +ADS	IV	-	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	3m 5m	M	N	N	N	1	0	Séances de dilatations	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
11	Ikhlass	J 50	4A	Non	M	46 XY	Non	Vomissements + diarrhées	DHA	Masculin	Urée 0.16 créa 3	Pas d'utérus	HSHC +RHD	21 hydroxylase	4m	M	N	N	N	1	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
12	Med	2A	3A 6m	Oui	M	46 XY	Non	Vomissements Diarrhées+ crises convulsives	DHA+ HTA P +3, T +3	Masculin	Na 140 K 2 Glycémie 0.88 Urée 0.26 créa 8	Type masculin	IV:RHD+HSHC+ LOXEN+LASILIX	11β hydroxylase	4m	P+3 T+3	N	Accélération vitesse croissance	Pseudopubertéprécoc	1	1	Non opéré	Scolarisé, Enfant refuse le traitement, mauvaise observance, moyenne estime de soi, problème coût de la maladie
13	Zakaria	J30	7A	Non	M	46 XX	Non	Vomissements Diarrhées ADS	DHA+ADS P -2, T -2	IV	Na 104 K 6.8 Glycémie 0.96 Urée 0.74 créa 5	Utérus + ovaires	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	3m	M	N	Clitoris 3cm + pilosité pubienne	N	1	0	Refuse la féminisation	Bonne estime de soi, refuse 46XX, élevé garçon, bons résultats scolaires, bonne insertion familiale, parents refusent la féminisation, déménagement de la ville

	Noms	Age dg	Age actuel	Consanguinité	Sexe déclaré	Caryotype	Décès dans la fratrie ou cas similaire	Signes fonctionnels	PRADER	Examen clinique	Ionogramme	Echo Ou IRM	Traitement	Déficit hormonal	rythme	Anomalies staturo pondérale	Effets second ttt	Signes d'androgénie	Puberté	Accidents décompensation	hospitalisation	Suivi chirurgical et dilatation	Suivi psychologique
14	marwa	J2	2 A	Non	F	46 XX	Sœur jumelle et sœur ainée	Diarrhées Vomissements ADS, ATCD sœur	IV	P m T m +DHA	Na 128 K 6.4 urée 0.24 créa 4 glycémie 1.42	Utérus +ovaire	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	3 mois	M	Non	Clitoris hypertrophié	Non	1	0	Non opéré	Bne estime de soi, problème entre les parents, syndrome dépressif chez la mère 3 filles atteintes d'HCS
15	safaa	J2	2A	Non	F	46 XX	Sœur jumelle et sœur ainée	Diarrhées Vomissements ADS, ATCD sœur	IV	P m T m + DHA	Na 130 K 5.3 urée 0.13 créa 4 glycémie 0.88	Utérus +ovaire	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	3 mois	M	Non	Clitoris hypertrophié	Non	1	0	Non opéré	Bne estime de soi, problème entre les parents, syndrome dépressif chez la mère 3 filles atteintes d'HCS
16	Alae	J0	4A	Oui	F	46 XX	NON	ADS	IV	-	Na 136 K 4.3 urée 0.2	Utérus +ovaire	HSHC	21 hydroxylase	3mois	M	Non	Clitoris hypertrophié	Non	1	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
17	Hanae	J0	3A 8 m	Oui	F	46 XX	2 décès	ADS	IV	P+1 T m	Na 130 K 6.3 urée 0.38 créa 7 glycémie 0.76	Utérus +ovaire	HSHC+RHD	21 hydroxylase	4 mois	P +2 T+2	Non	Clitoris hypertrophié	Non	2	2	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
18	(reda) Abir	J7	2A 6 m	Oui	M	46 XX	Décès	Diarrhées Vomissements Fièvre	IV	DHA+ ADS P m T m	Na 127 K 5 urée 0.1 créa 4 glycémie 1.12	Utérus +ovaire	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	3 mois	M	Non	Clitoris hypertrophié	Non	0	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
19	(saad) Roumayssae	J1	18 m	Oui	M	46 XX	NON	Diarrhées Vomissements Fièvre	III	P +1 T m	Na 150 K 4.3 Urée 0.6 créa 5 gly 0.5	Utérus +ovaire	IV : RHD + HSHC + NaCl	11 β hydroxylase	4 mois	M	Non	Clitoris hypertrophié	Non	0	0	Non opéré	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
20	Abdelatif	J80	7 m	Oui	M	46 XX	NON	Diarrhées Vomissements	III	DHA oligurie, P -1 , T -1	Na 100 k 7.9 urée 0.23 créa 5 glyc 0.89	Utérus +ovaire	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	5 mois	M	Non	Clitoris hypertrophié	Non	0	0	Non opéré	Dépression chez la mère Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
21	Bilal	J21	Décédé	Oui	M	46XY	NON	Vomissements Ictère	M	Ictère+ DHA	NA 113 K 6.7 Natriurèse>102	Type Masculin	IV : RHD + HSHC + NaCl	Non dosé (refus père)	LE PERE REFUSE LE SUIVI, BEBE DECEDE								
22	Hicham	J50	2A 4m	Oui	M	46XY	NON	Amaigrissement hypotonie Détresse respiratoire	M	Hypotonie + détresse respiratoire	Na 116 K 9.1 urée 1.08 créa 17 Glycémie 0.89	Type Masculin	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	4 mois	Mauvaise prise pondérale >> Espagne	Non	Non	Non	5	2	non	Parents très inquiets, coût de la maladie, déménagement en espagne
23	Saad	J37	5 m	Non	M	46XY	NON	Refus tété somnolence	M	DHA	Na 102 K 5.9 urée 0.08 créa 12	Type M	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	4 mois	M	Non	Non	Non	0	0	Non	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
24	Abderazzak	J9	8 A	Non	M	46 XX	NON	Vomissements diarrhées fièvre ADS	III	DHA, P -1,T m	Na 117 K 5 urée 1.37 créa 5 Gly 0.65	Utérus +ovaire	IV : RHD + HSHC + NaCl	21 hydroxylase	6mois	M	Non	Clitoris hypertrophié		1	0	Non	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
25	Anas	J7	8A	Oui	M	46XY	2 Décès	Diarrhées	IV	ADS, P m T m	NA 136 K 5 Urée 0.47 Créa 7 gly 0.8	Pas d'OGI	HSHC	21 hydroxylase	6mois	M	Non	Non		1	0	Non	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents
26	Ahmed	J1	5A 8 m	Non	M	46 XX	NON	Vomissements + diarrhées	IV	DHA+ADS P-2 T -2	Na 140 K 5.1 Urée 0.28 ;créa 12 glyc 0.44	Utérus +ovaire	IV : RHD + HSHC	21 hydroxylase	6mois	M	Non	Clitoris hypertrophié		1	0	Non	Bonne estime de soi, bonne observance ttt, pas de retentissement sur vie parents

I. Données épidémiologiques

1. L'âge

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic ne dépassait pas le premier mois de vie pour 14 malades, pour les autres il varie entre 50 jours et 16 mois.

L'âge actuel moyen de nos patients est de 5 ans avec des extrêmes de 5 mois et 20 ans.

Tableau 1 : répartition des malades en fonction de l'âge au moment du diagnostic

Age du diagnostic	Nombre des malades
0-10 jours	12
10 -50 jours	6
1ère année de vie	6
2ème année de vie	2

Tableau 2 : répartition des malades en fonction de l'âge actuel

Age actuel des malades	Nombre des malades
< 2ans	7
2-10 ans	16
10-16 ans	1
>16 ans	2

2. Consanguinité et cas similaires dans la famille

Ces enfants sont nés d'un mariage consanguin dans 14 cas soit 53%. Des cas similaires dans la famille pour 5 patients, et 9 décès dans la fratrie.

Les cas similaires dans notre série sont 3 sœurs (observation N° 7, 14, 15) dont des jumelles. Et 2 cousines paternelles (observation N° 9 et 10). Deux décès dans la fratrie sont survenus dans l'observation N°3, 17 et 25, un décès dans l'observation N°4, 6 et 18.

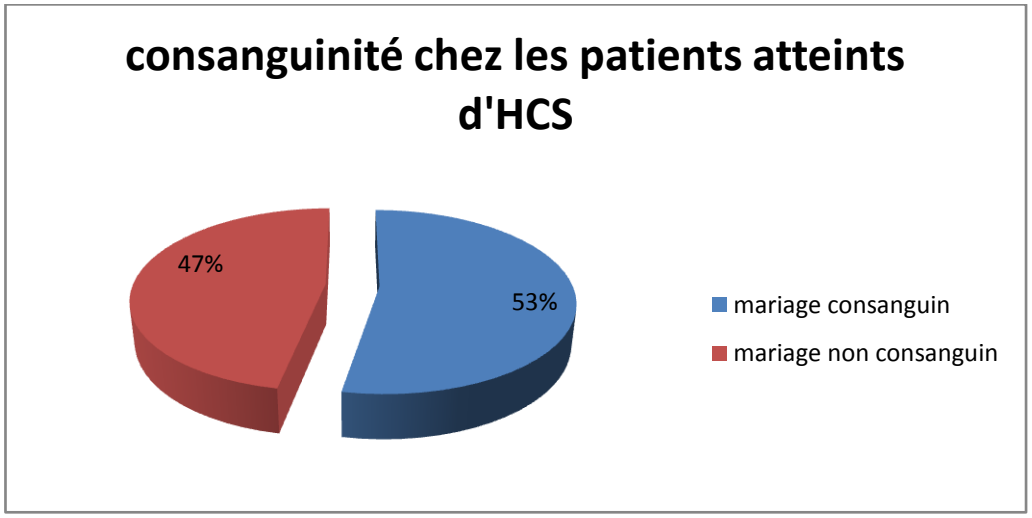


Figure 1: Pourcentage de consanguinité chez les patients atteints d'HCS

3. Sexe ratio

Les patients de caryotype 46 XX sont au nombre de 21 soit 80%, et 5 patients sont de caryotype 46 XY, ce qui donne un sexe ratio de F/H de 4,2.

4. Le sexe d'élevage et le génotype

Dans notre série, 14 enfants soient 53% ont été déclarés de sexe masculin à la naissance alors que seulement 6 de ces enfants, soient 23% ont un caryotype 46 XY.

Ces données témoignent de huit erreurs de déclaration du sexe à la naissance.

Tableau 3 : répartition des malades en fonction du caryotype, du sexe déclaré et du sexe d'élevage

Caryotype	6 ayant 46 XY	20 ayant 46 XX
Sexe déclaré	14 masculins	12 féminins
Sexe d'élevage	7 masculins	19 féminins

II. Diagnostic positif

1. Signes fonctionnels

La symptomatologie de nos patients est prédominée par les vomissements (50%). Les diarrhées, la fièvre ont été retrouvées chez 25% de nos malades. L'amaigrissement, l'hypotonie, le refus de téter, la somnolence n'ont été rapportés que chez un seul malade.

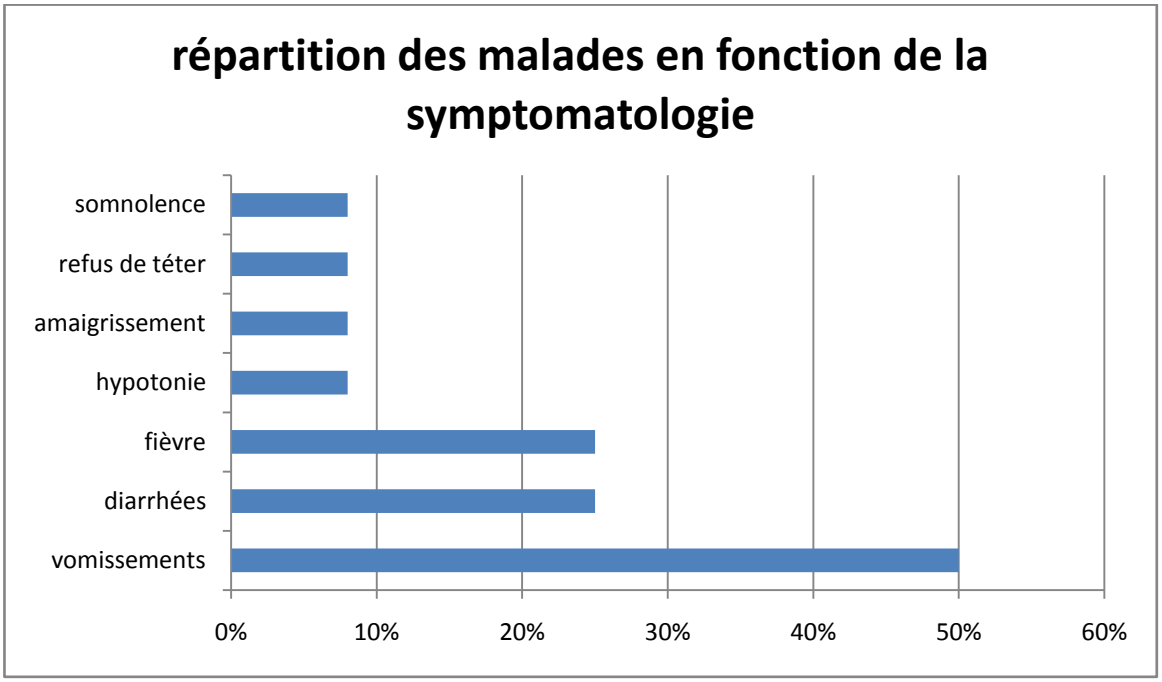


Figure 2: Répartition des malades en fonction de leur symptomatologie

1.1. Signes physiques

a. Anomalies staturo-pondérales

Au moment du diagnostic, les poids de nos patients étaient à la moyenne des déviations standards par rapport aux enfants du même âge (34.61%), ils étaient inférieurs à -1DS dans 42.3% des cas, et supérieurs à +1DS dans 23.07 % des cas.

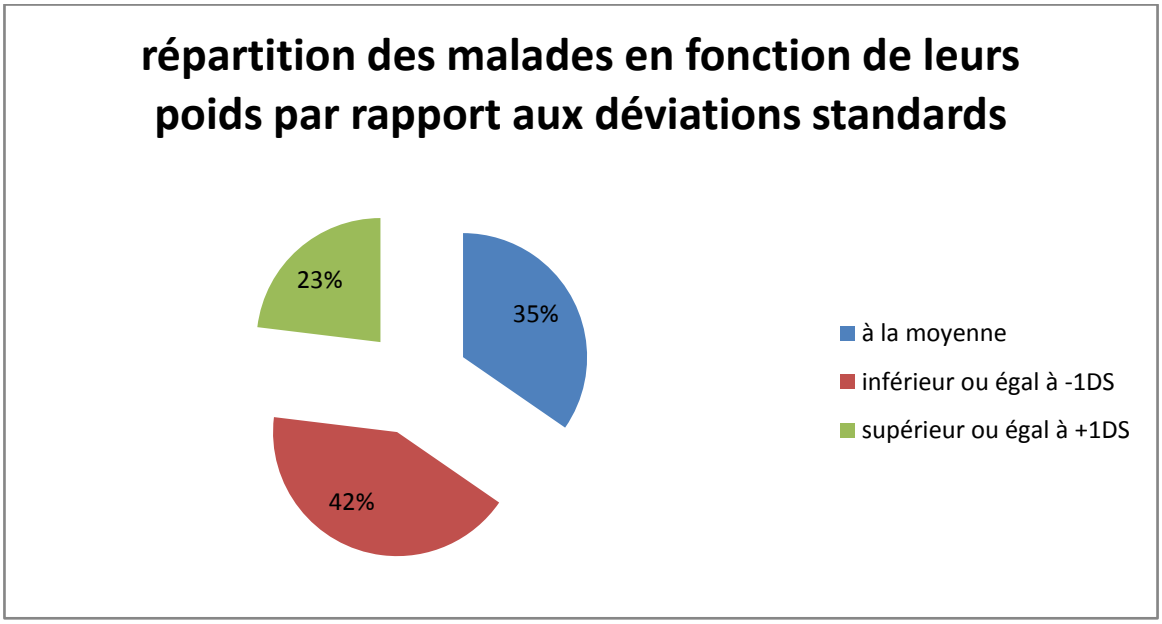


Figure 3 : Répartition des malades en fonction de leurs poids par rapport aux DS

Tandis que les tailles étaient à la moyenne dans 57.69% des cas, inférieurs à -1DS dans 27% des cas et supérieurs à +1DS dans 15.38 % des cas.

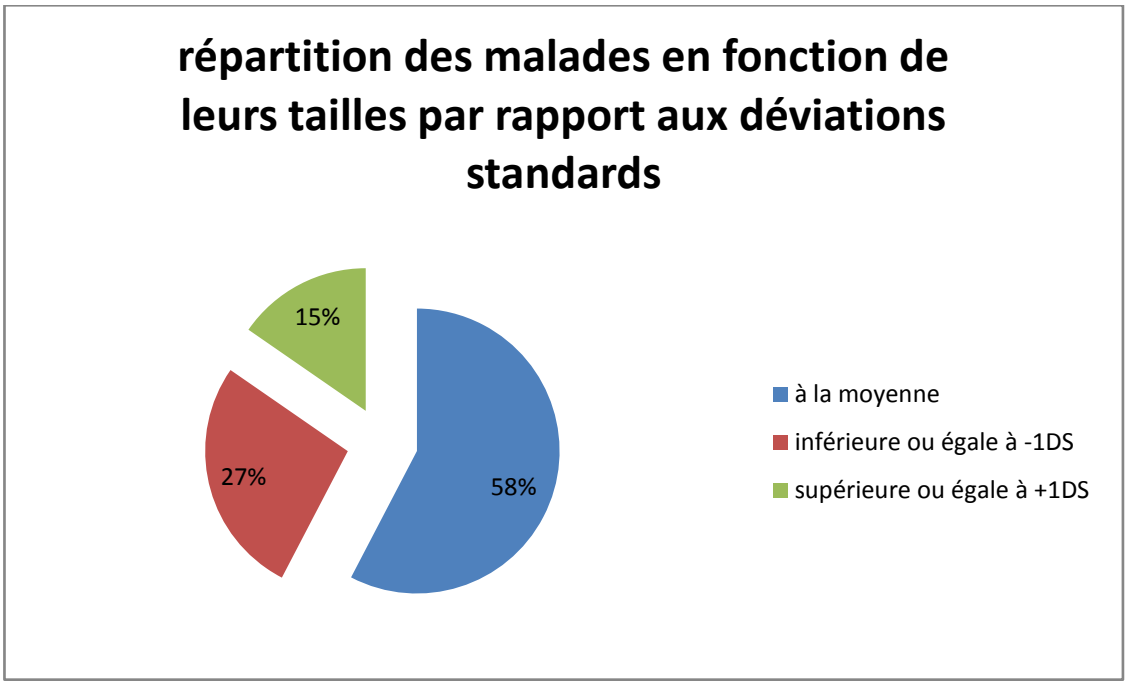


Figure 4: Répartition des malades en fonction de leurs tailles par rapport aux DS

b. Déshydratation

Une déshydratation, dont la gravité est variable de 5% à 15%, a été recueillie chez 66% des malades.

c. HTA

Une hypertension artérielle a été retrouvée dans 11.5% des cas

d. Ictère

Ce symptôme a été recueilli chez deux malades.

e. Hyperpigmentation

Présente chez deux malades prédominante au niveau des mamaelons et organes génitaux externes

f. Anomalie de la différenciation sexuelle

C'est le signe quasi constant chez tous les malades de caryotype 46 XX, avec des stades variables de PRADER.

Dans notre série, les stades de PRADER ont varié entre stade III et stade V ; avec un pourcentage de stade III (19.23%), stade IV (57.69%), stade V (23.07%).

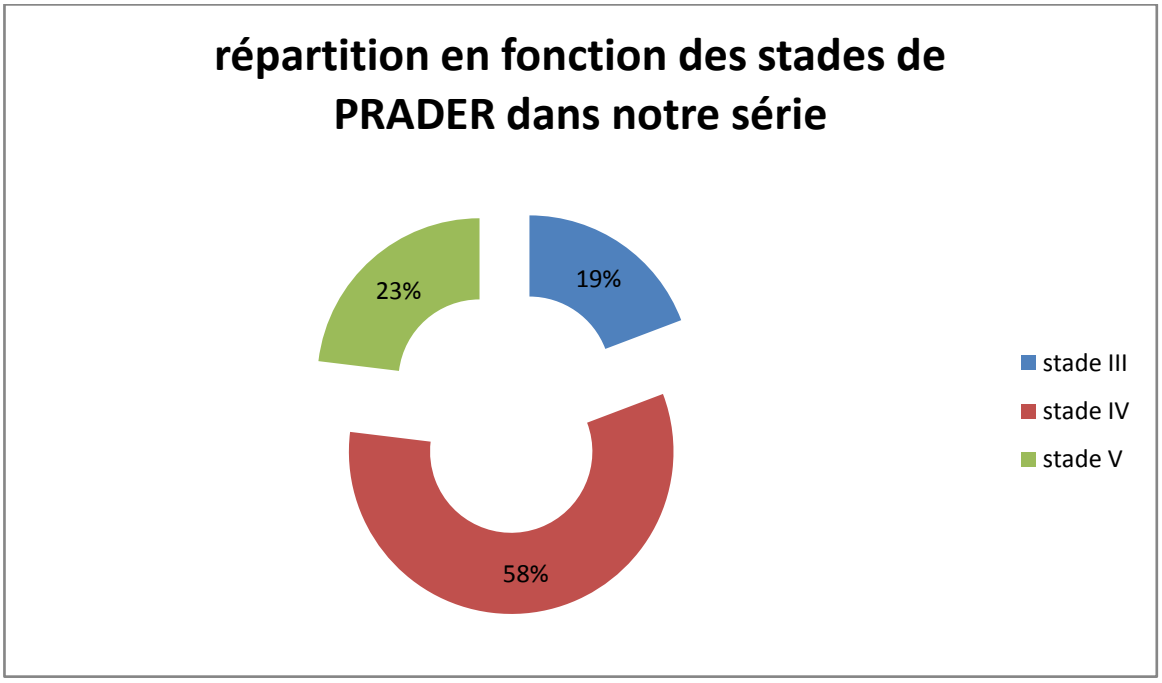


Figure 5: Répartition en fonction des stades de PRADER dans notre série

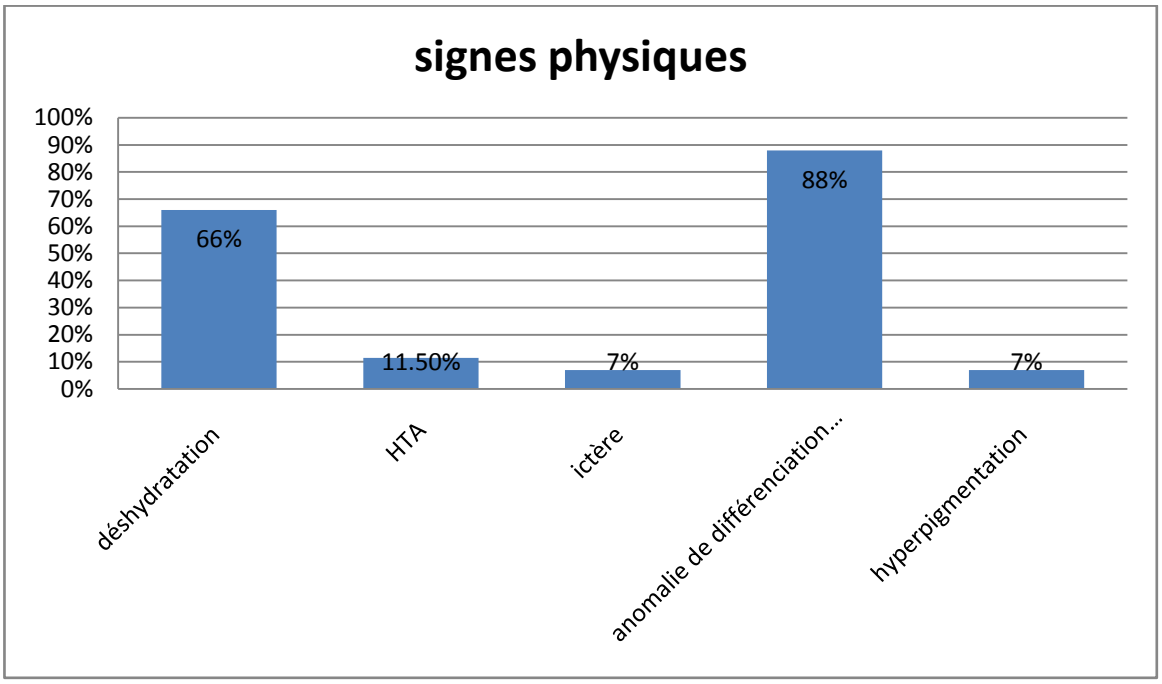


Figure 6: Signes physiques relevés à l'examen des enfants atteints d'HCS

2. Paraclinique

a. Troubles hydroélectrolytiques

Sur le bilan de retentissement on retrouve l'hyperkaliémie 73% et l'hyponatrémie 61.53%, et une insuffisance rénale chez 27 % des enfants. Une hypoglycémie est retrouvée chez 15.38% des malades, on a aussi retrouvé une hypokaliémie et une hyponatrémie dans 3.84% des cas.

La natriurèse n'a été retrouvé que sur deux dossiers et elle était > 63 mmol/l et > à 102 mmol/l.

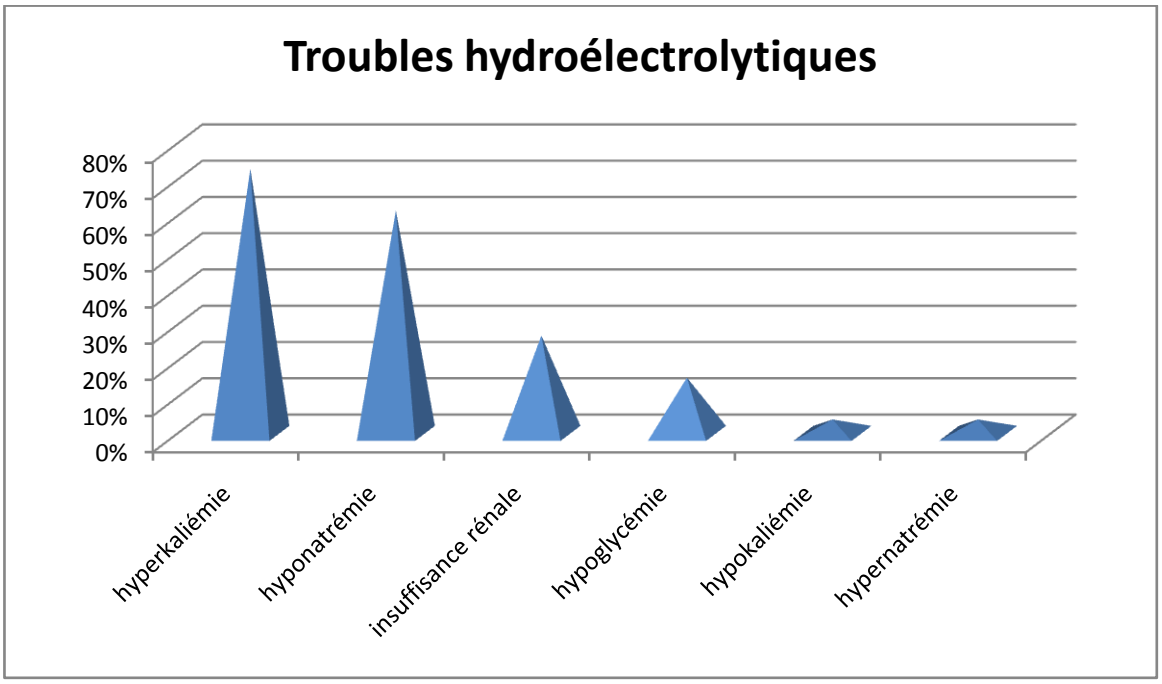


Figure 7: Troubles hydroélectrolytiques retrouvés dans notre série

b. Bilan étiologique

Tableau 4: répartition des malades en function du deficit hormonal responsable

Deficit hormonal	Nombre de cas	Précurseur
21 hydroxylase	21	17 α OH progestérone
11 β hydroxylase	3	Désoxycorticostérone.
3 β hydroxy stéroide déshydrogénase	2	Déhydroépiandrostérone

- Le déficit en 21 hydroxylase prédominant (77%) retrouvé chez 20 malades, responsable de l'élévation du 17 α OH progestérone, avec des extrêmes de 2.85 et 286 ng/ml et une moyenne de 149 ng/ml.

- Le déficit en 11 β hydroxylase dans 11.5% (observations 2 ; 12 ; 19) responsable de valeurs élevées de désoxycorticostérone.
- Le déficit en 3 β hydroxy stéroide déshydrogénase retrouvé dans 7.6% des cas (observations 4 ; 5) responsable de valeurs élevées de déhydroépiandrostérone DHEA.
- **Testostérone** : Les valeurs sont variables en fonction du sexe et aussi de l'âge. Cette hormone a été dosée chez 8 patients variant entre 0.34 et 31 ng/ml.

Tableau 5: répartition des malades en fonction des valeurs de la testostérone

Observation	Valeurs de la testosterone en ng/ml	Caryotype	Sexe d'élevage
4	13.15 : élevée	46 XX	F
5	2.28 : élevée	46 XX	M
11	0.34 : normale	46 XY	M
12	1.47: élevée	46 XX	M
13	4.2: élevée	46 XX	M
19	0.45 : élevée	46 XX	M
25	31: élevée	46 XY	M
26	16: élevée	46 XX	M

- **Δ4 androstenedione** : Sa VN entre J1 et 1mois de vie est de 0,3à 2,6ng/dl à l'âge de 9ans la VN est de 0,16±0,09ng/dl

Elle a été dosée chez 4 patients et sa valeur a varié entre 0.3 et 7.6 ng/dl, valeur élevée chez les 4 patients.

- **ACTH**: Sa valeur de référence le matin est entre 10 et 60 pg/ml tandis que le soir entre 6 et30 pg/ml. Cette hormone est dosée chez 3 patients, revenue positive dans les 3 cas avec des valeurs > 1250 pg/ml.
- **Cortisol** :

Dans le sang, la valeur normale du cortisol évaluée entre 7h et 9h de matin est comprise entre 5 et 23 µg/dl.

Le cortisol a été dosé chez 3 patients, les résultats ont varié entre 11.8 et 18.46 µg/dl.

- **S-DHEA** : Sa VN = 0.17 à 0.3µg/dl.

3 dosages sont réalisés, ils ont montré des taux élevés chez deux patients et un taux normal chez un seul patient

- **FSH-LH**

Les taux de la FSH et la LH réalisés chez les deux patients sont normaux. (VN<5UI/ml avant la puberté chez les deux sexes).

c. Caryotype

Le caryotype est réalisé chez tous nos patients, il est de type 46 XX dans 76% des cas et de type 46 XY dans 23% des cas.

Tableau 6 : répartition des malades en fonction de leurs caryotypes

Caryotype	Nombre de cas
46 XX	20
46 XY	6

d. Imagerie

L'échographie des surrénales a retrouvé une hyperplasie de ces glandes sur 15% cas. L'échographie abdomino pelvienne est réalisée dans le but de rechercher les organes génitaux internes.

IRM pelvienne a été réalisée chez 3 patients, devant des résultats non concluants de l'échographie pelvienne. Chez le premier malade elle n'a montré ni utérus ni ovaire ni testicule gauche, urètre de type masculin, testicule droit au niveau du canal inguinal droit. Chez le deuxième malade elle a montré un utérus et des ovaires ainsi qu'un urètre de type masculin. Chez le troisième patient elle a montré un bourgeon de l'utérus.

III. Traitement

1. Le traitement de la phase aigue

Le traitement de la phase aigue chez les patients en décompensation, syndrome de perte de sel ou crise d'insuffisance surrénalienne aigue, est administré en hospitalier selon le protocole du traitement de l'insuffisance surrénalienne aigue chez l'enfant selon les recommandations. Il est essentiellement à base de réhydratation, correction des troubles hydroélectrolytiques et surtout de l'hydrocortisone par voie intraveineuse, l'évolution est favorable dans tous les cas avec une durée d'hospitalisation allant de 3 à 5 jours.

L'évolution de la phase aigue était bonne pour tous les malades mis à part un nouveau né de sexe masculin âgé de 21 jours hospitalisé pour ictère et présentant un syndrome de perte sel clinique et biologique, ses parents l'ont fait sortir contre avis médical malgré l'effort de l'équipe soignante à convaincre le père. Nous avons contacté cette famille après quelque jour pour connaître le devenir de l'enfant, malheureusement il était décédé.

Protocole thérapeutique de la phase aigue de l'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant

1- Remplissage au Plasmion ou au Sérum physiologique si collapsus (10-20ml/kg)

2- Réhydratation parentérale
- G 5% ou G 10% si hypoglycémie persisitante
- NaCl 10-15 mEq /kg/j (maximum 408 mEq/j)
- Pas de Kcl
- Nouveau né : 150-180 ml/kg/jr
- Enfant 2.5-3 L/m²

3- Glucocorticoide :
- Hémisuccinate d'hydrocortisone injectable (ampoule 100mg)
- 5mg/kg/6h en IVD selon l'état clinique

4- Si hypekaliémie :
- Kayexalate : 1g/kg per os
- Salbutamol dose de charge 5µg/kg sur minutes
- Sérum bicarbonaté 14‰ 1 à 3 mEq/kg si pH acide

Figure 8: Protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant

La surveillance sous traitement nécessite :

- Scope
- Tension artérielle, fréquence cardiaque, dextros, diurèse, poids, conscience
- Ionogramme sanguin et calcémie toutes les 6 heures au début, natriurèse
- ECG (ondes T)
- Attention : augmentation de la natrémie de 1 mEq/kg/h maximum

2. Le traitement de fond

Le relais est fait pour tous les malades par un traitement substitutif à base d'hydrocortisone 10 à 20 mg/m²/jour en 2 à 3 prises, et de chlorure de sodium. Un seul de nos patients a été mis sous fludrocortisone. Et 2 malades ont été mis sous

inhibiteur calcique et diurétique pour traiter leur HTA. Ainsi, une carte d'insuffisance surrénalienne est délivrée aux parents pour accompagner l'enfant.

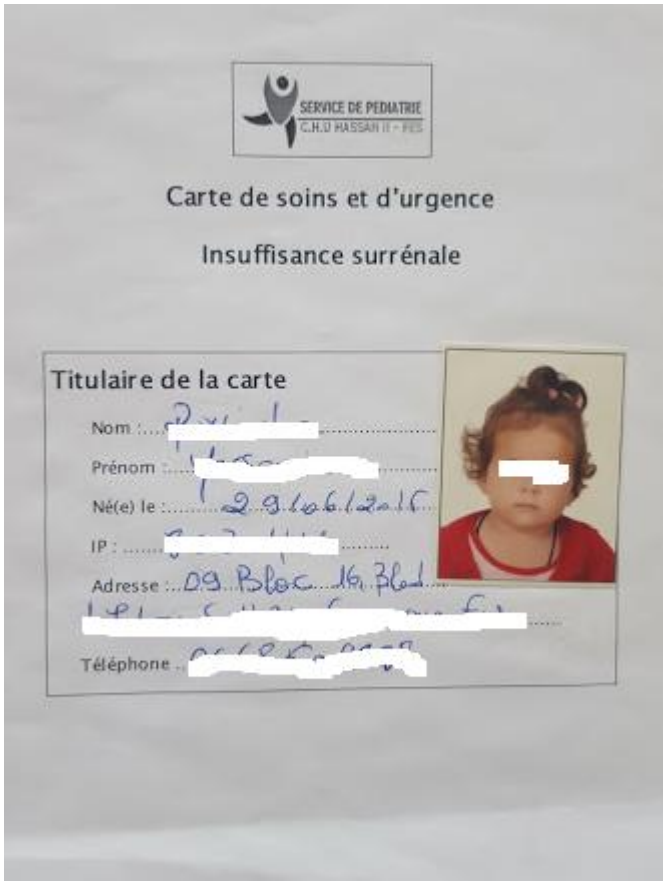
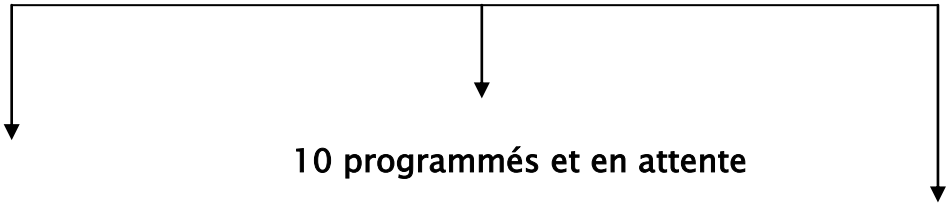


Image 1: carte de soins et d'urgence d'insuffisance surrénalienne

3. Le traitement Chirurgical

Parmi les 20 enfants de caryotype 46 XX, avec des PRADER allant de III à V, 9 ont subi une intervention de féminisation; avec des résultats satisfaisants pour les parents et l'enfant à court et à moyen terme. Onze sont en attente tandis que les parents d'un enfant, de caryotype 46 XX élevé comme garçon et âgé actuellement de 7 ans, et malgré leur observance thérapeutique, refusent l'acceptation de la féminisation et l'intervention chirurgicale, ils sont demandeurs d'une ablation des organes génitaux internes, hysterectomie large avant l'âge de la puberté. Le rythme du suivi chirurgical est de 1 à 3 mois, en fonction des besoins de dilatation.

20 enfants dont le caryotype est 46 XX avec virilisation des OGE



10 programmés et en attente

9 ont subi une vaginoplastie

Un enfant et ses parents refusent la féminisation

Tableau 7 : Age et date de vaginoplastie pour nos patientes

Observation	Age d'intervention	Date de l'intervention
1	14 ans et demi	05/07/2011
2	14	27/04/2015
3	6 ans	14/01/2016
4	6 ans	28/06/2016
5	6 ans	27/09/2016
6	3 ans 4 mois	18/10/2016
7	5 ans	04/01/2017
8	2 ans	04/01/2017
10	2ans	06/12/2016

CRO des patientes ayant bénéficié d'une valvulopastie

Nom et prénom : *Age :* *IP :*

Date de l'intervention : *Diagnostic :*

Résumé clinique :

Type d'intervention : valvuloplastie

Chirurgien : *Réanimateur Anesthésiste :*

Début de l'intervention : *fin de l'intervention :*

Compte rendu opératoire :

- *Sous AG, DD, en position gynécologique*

1er temps :

- *Cystoscopie pour une exploration de la vessie, l'urètre et le vagin.*
- *Exploration trouve la confluence urètro vaginale à environ x cm du périnée*

2ème temps

- *Mise en place d'une sonde vésicale Ch10*
- *Incision cutanée périnéale en U*
- *Incision longitudinale sur infundibulum*
- *Incision en U suivant les bourrelets génitaux*
- *Dissection des lambeaux qu'on fixe à la peau*
- *Dissection et desenlisement du bourgeon génital*
- *Dissection du pédicule postérieur du bourrelet clitoridien*
- *Dissection de la plaque uretrale mis sur lac*
- *Réalisation d'une clitoridoplastie après réduction de la taille du bourgeon*
- *Fixation du clitoris au pubis*
- *Repérage du méat urétral et de l'orifice vaginal*
- *Réalisation d'une vaginoplastie sur sonde intravaginale de foley n 12 apès fixation des lambeaux*
- *Réalisation d'une vulvoplastie*
- *Pansement compressif*
- *Fixation des sondes*
- *Fermeture plan par plan*
- *Pansement*

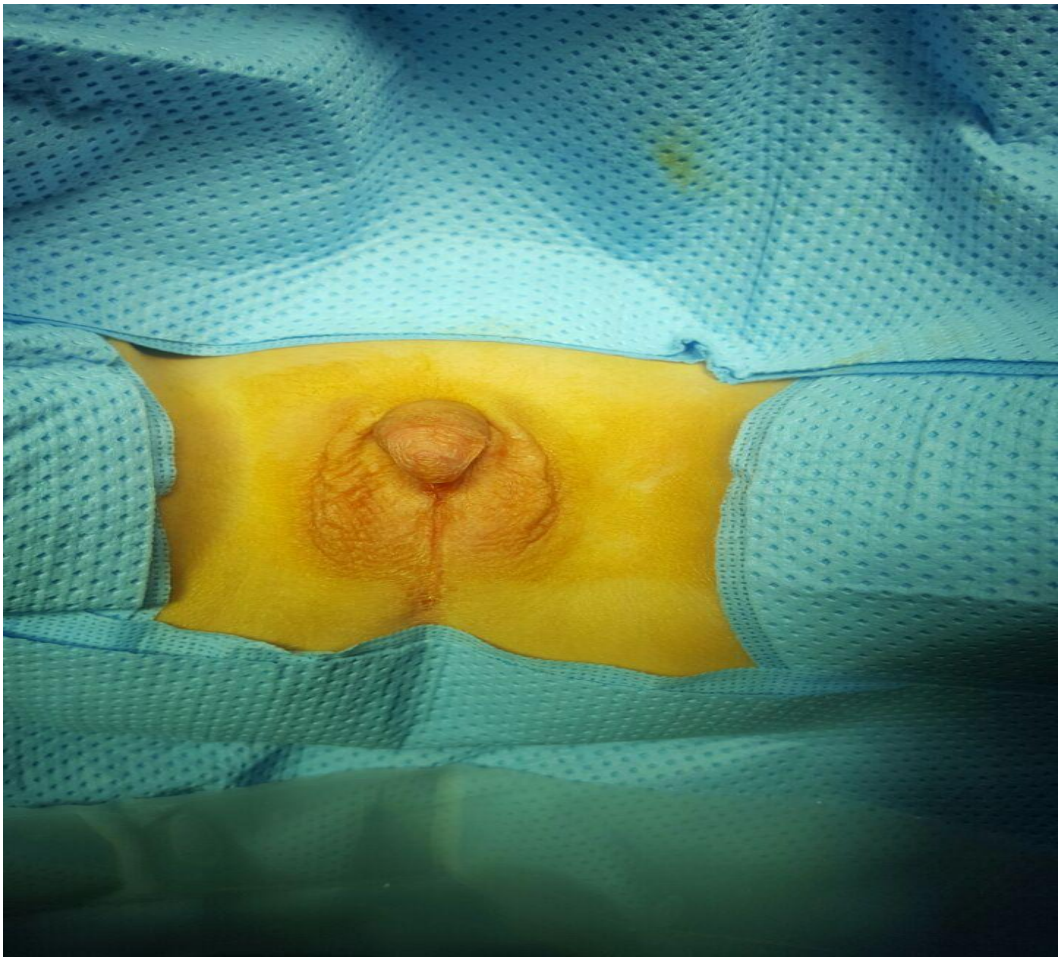


Image 2: image montrant l'hypertrophie clitoridienne, les grandes lèvres striées et fusionnées en bas chezz un enfant de caryotype 46 XX

Image 3: image montrant l'hypertrophie clitoridienne et un seul orifice avec des grandes lèvres fusionées en bas chez un enfant de caryotype 46 XX

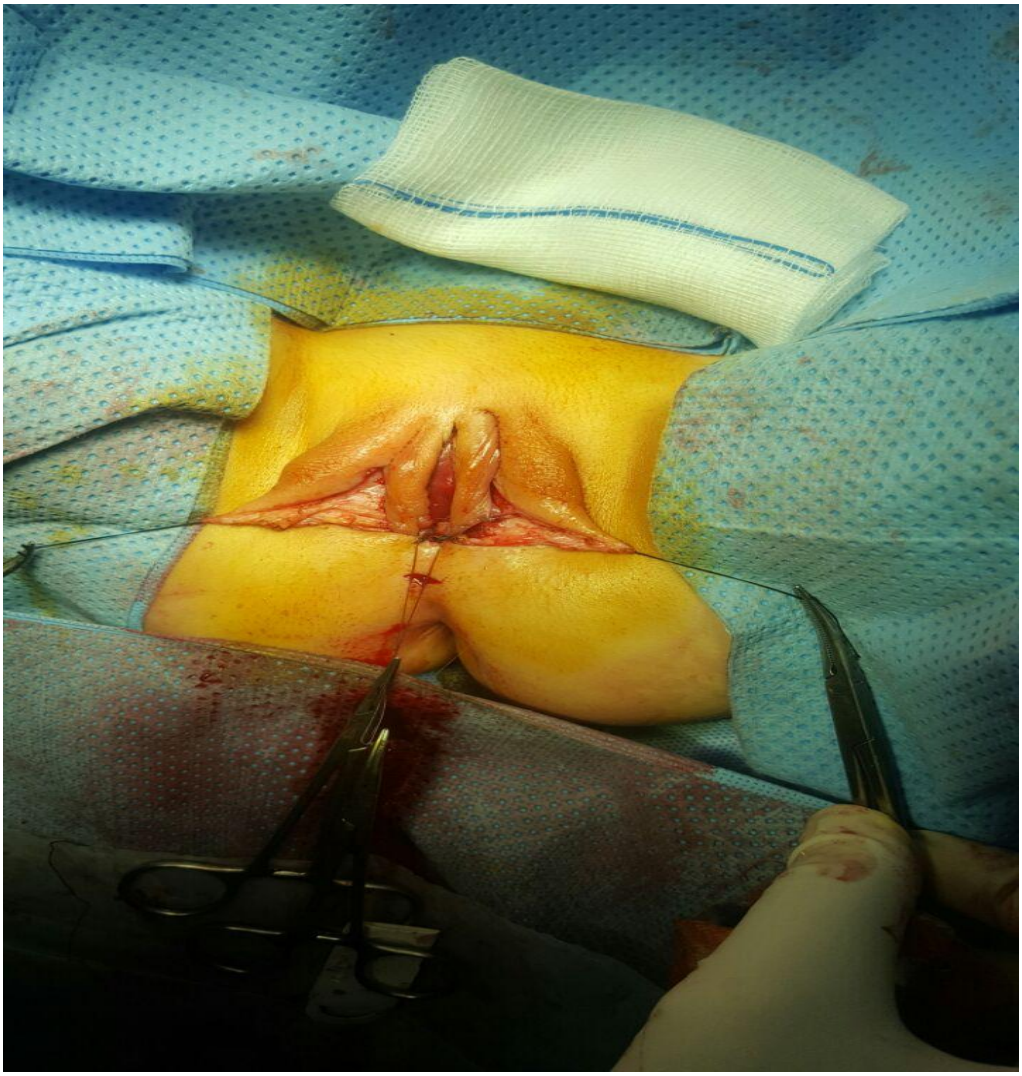


Image 4: image montrant l'une des étapes de la vaginoplastie : Incision longitudinale sur infundibulum, l'incision en U suivant les bourrelets génitaux et la dissection des lambeaux.

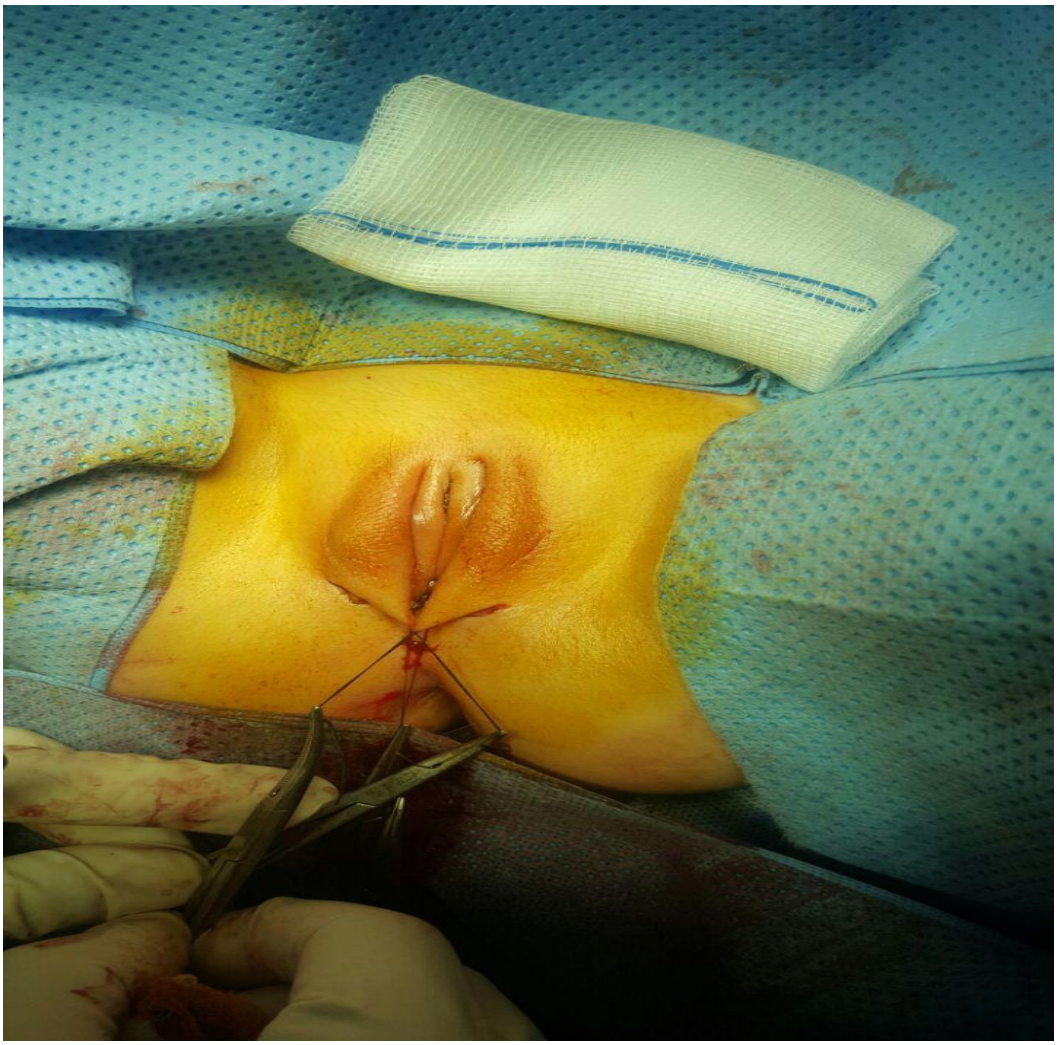


Image 5: image montrant l'étape de la vaginoplastie de la fixation des lambeaux à la peau.

Image 6 : image montrant le résultat final de la chirurgie de féminisation

4. Prise en charge psychologique

Dans notre série sur les 9 erreurs de déclarations de sexe 3 de nos patients ont eu recours à prise en charge par psychologue au moment du diagnostic, 2 ont fini par accepter la maladie et la féminisation. Nous allons rapporter l'observation du psychiatre dans le suivi psychologique ci-dessous de l'enfant refusant la féminisation.

IV. Suivi

1. Suivi médical

a. Rythme du suivi

Dans notre série 3 malades ont un suivi irrégulier. Un père a refusé l'hospitalisation de son nouveau né de sexe masculin à l'âge de 21 jours malgré l'effort de l'équipe à le convaincre de la nécessité du traitement et de l'hospitalisation. Nous avons appris le décès de celui-ci quelques jours après sa sortie. Pour les malades qui ont un suivi médical régulier, le rythme varie entre 3 mois pour les nourrissons et 6 mois pour les enfants avec une moyenne de 4 mois, selon l'observance du traitement, les résultats du bilan biologique, l'adhérence des parents et de l'enfant et la survenue de décompensation durant l'intervalle entre les consultations.

b. Anomalie de la croissance staturo pondérale

Le retard staturo-pondéral est constaté chez deux patients, arrivant jusqu'à - 4 DS pour la taille et -3 DS pour le poids, chez l'une de nos patientes et chez qui nous avons entamé une recherche étiologique du retard staturo pondéral, avec un bilan biologique demandé.

Ce bilan a comporté les examens suivants : NFS, urée, créa, TSH us, T3, T4, AC antitransglutaminase IgA, IGF1, âge osseux. Tout est revenu normal mis à part l'âge osseux qui est à 20 mois à partir de l'atlas de GREULICH et PYLE par rapport à un âge chronologique de 4 ans.

Une croissance accélérée est notée chez 27% cas, les autres enfants avaient un poids et une taille à la moyenne lors de leurs dernières consultations 65%.

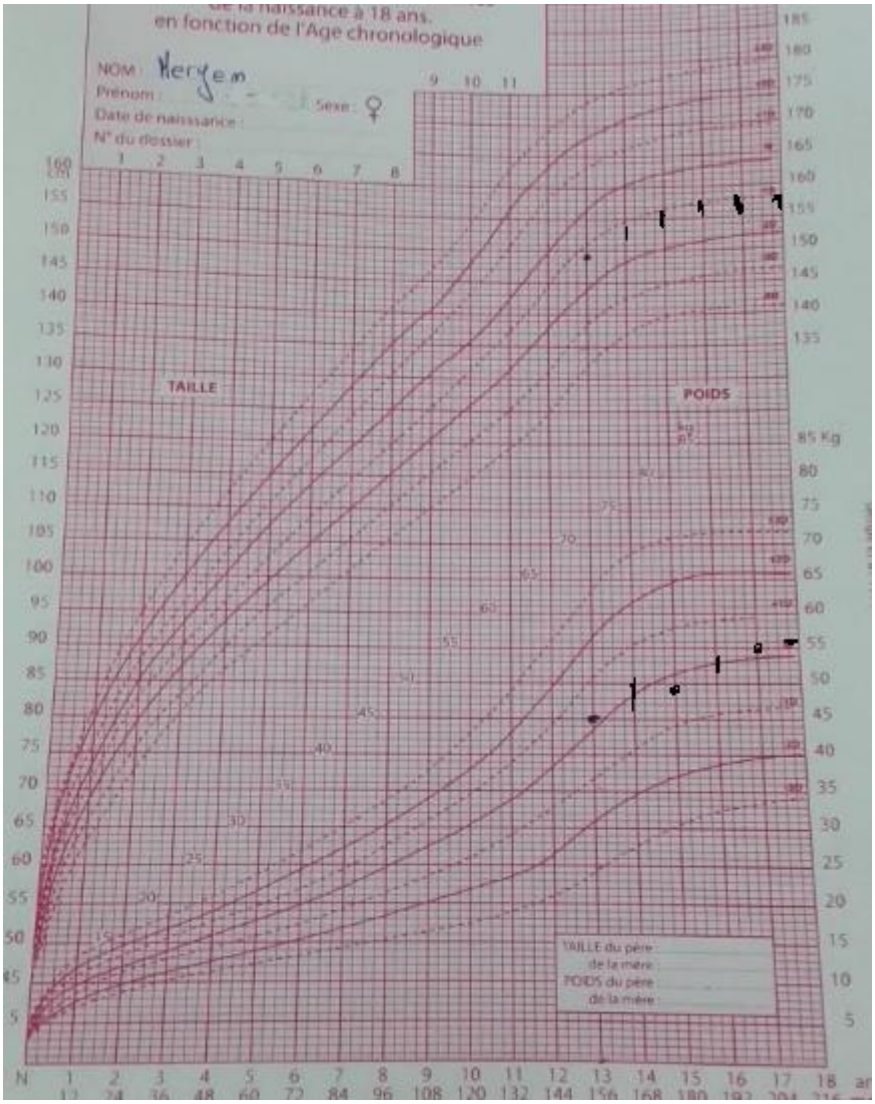


Image 7 : Courbe de croissance et taille finale de l'enfant Meryem.A âgé de 18 ans

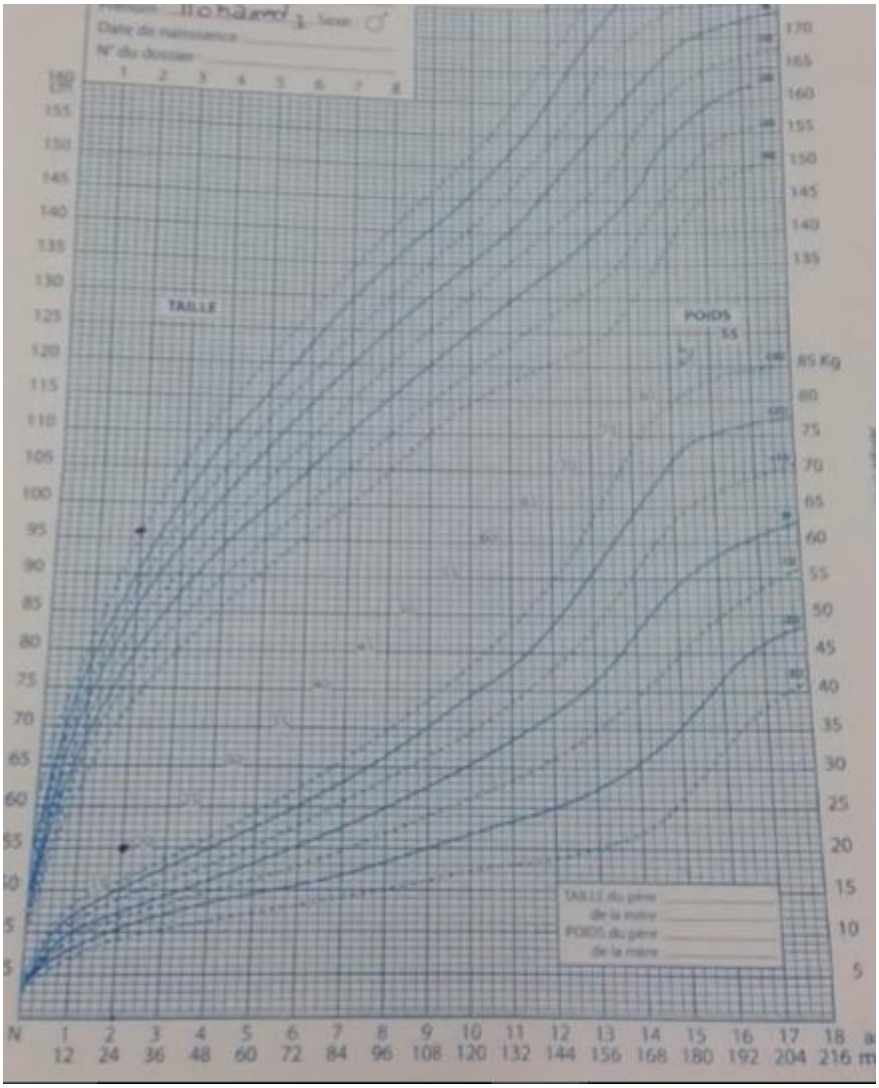


Image 8: Courbe de croissance de l'enfant R.Mohamed, porteur déficit 11 β hydroxylase et qui a un développement staturo-pondéral accéléré ainsi qu'une pseudo puberté précoce

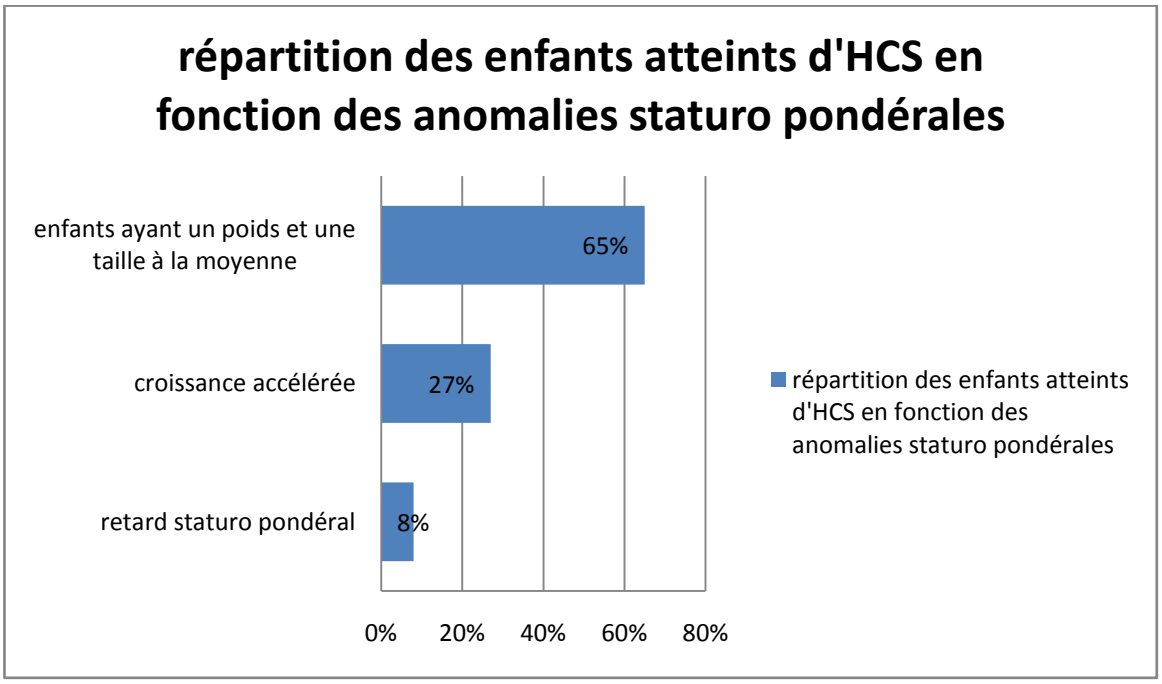


Figure 9 : répartition des enfants atteints d'HCS en fonction des anomalies staturo pondérales

c. Effets secondaires du traitement par hydrocortisone

Dans notre série nous avons recherché les effets secondaires du traitement par hydrocortisone notamment un syndrome de cushing, amincissement de la peau, vergeture, ostéopénie, HTA secondaire au traitement, un hirsutisme, l'acné, douleur épigastrique, des hyperglycémies...aucun de ces effets secondaires dus au traitement n'a été recueilli chez nos patients.

d. Signes d'hyperandrogénie :

Les patientes non encore opérées manifestent une hypertrophie clitoridienne permanente malgré la mise sous traitement substitutif.

Image 10 : image montrant une hypertrophie clitoridienne

Image 11: image montrant des OGE virilisés, hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres fusionnées en bas

Une patiente âgée actuellement de 18 ans manifeste des signes d'hyperandrogénie à type d'hirsutisme avec pilosité tronculaire et au niveau du visage (traité par Laser), une mélanodernie au niveau des OGE et sans hypertrophie mammaire à l'âge de 18 ans malgré sa mise sous œstrogènes. Ainsi qu'une hyperpigmentation des organes génitaux externes plissés et striés malgré la vaginoplastie.

Image 12 : image montrant des la virilisation des OGE (observation 2) avant l'intervention chirurgicale

Image 13: Image montrant des OGE d'une fille âgée de 18 ans ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale de féminisation, mais qui garde toujours des grandes lèvres striés et hyperpigmentées.

e. Puberté

La puberté est survenue chez 2 malades, entre l'âge de 11 ans et 18 ans, avec des caractères sexuels secondaires incomplets chez les filles et des cycles irréguliers.

Image 14 : absence de développement mammaire chez l'enfant Meryem âgée de 18 ans actuellement

f. Accidents de décompensation

Les accidents de décompensation (insuffisance surrénalienne) sont survenus chez 84% de nos malades à l'occasion d'une infection, d'un stress ou d'un arrêt brutal du traitement, à la moyenne de 1.15 fois par an. Devant ces accidents les parents adhérents au traitement ont augmenté les doses d'HSHC avant de consulter aux urgences et par ailleurs n'ont pas nécessité d'hospitalisations.

g. Hospitalisations

Dans 19% des cas une hospitalisation était nécessaire pour la réhydratation et une supplémentation par HSHC par voie veineuse avec une moyenne de 0.3 hospitalisations par an.

2. Suivi chirurgical

a. Rythme du suivi

Le rythme du suivi chirurgical est de 1 à 3 mois, en fonction des besoins de dilatation.

b. Résultats chirurgicaux

Les 9 patientes opérées sont satisfaites du résultat à distance, ci-dessous les images après vaginoplastie de quelques unes de nos patientes. Aucune reprise chirurgicale n'a été demandée.

Nous avons évalué la satisfaction des mamans à l'aide d'un petit questionnaire, les résultats sont rapportés sur le diagramme ci-dessous :

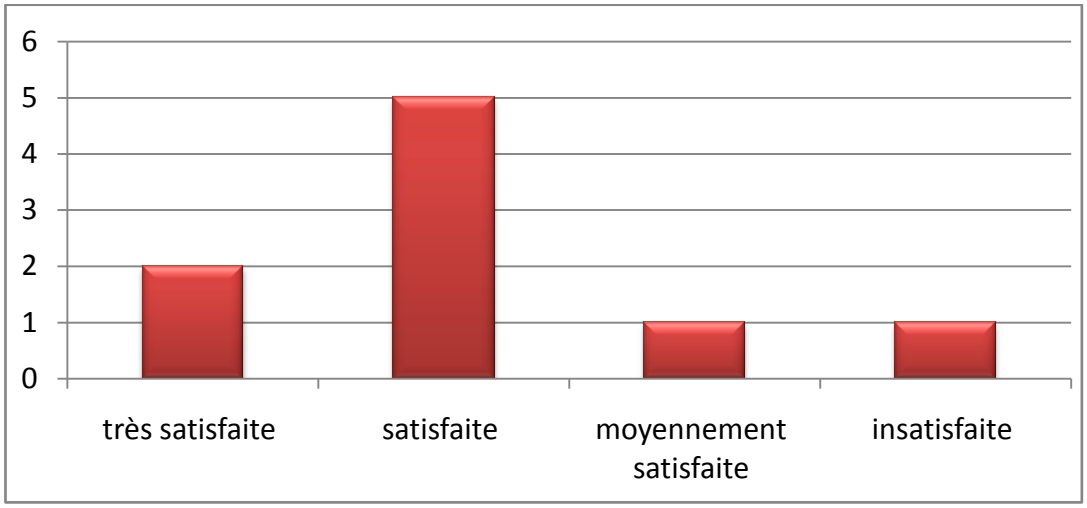


Figure 10 : évaluation de la satisfaction des mères de la chirurgie de féminisation

Image 15 : image montrant l'aspect actuel des OGE de l'enfant K.A âgée de 4 ans et ayant subi une intervention de féminisation

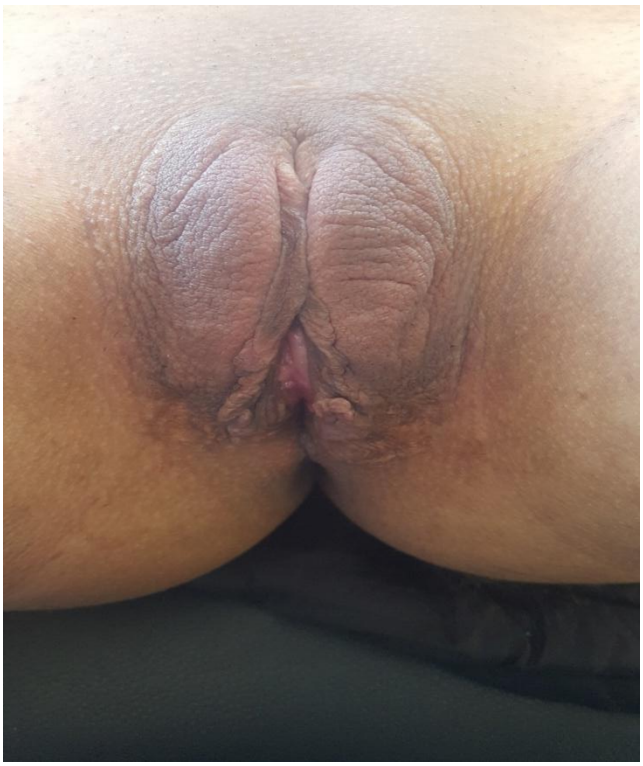


Image 16: image montrant l'état actuel des OGE chez l'enfant Meryem âgée de 18 ans et ayant subi une intervention de féminisation.

Image 17: image montrant l'aspect des OGE actuel chez l'enfant A.B âgée de 7 ans et ayant subi une intervention de féminisation

c. Dilatations

Les filles opérées subissent des dilatations chaque 6 mois et en fonction de l'état local.

3. Suivi psychologique

Nous avons instauré un questionnaire portant sur la psychologie de l'enfant et de ses parents pour pouvoir approcher ces enfants et leurs familles

a. Estime de soi :

En quoi l'enfant se sent-il capable ? Sait-il reconnaître ses succès ?

A-t-il un réseau d'amis développé ?

Quelle responsabilité assure-t-il dans la maison ?

b. Relations sociales :

Est ce que l'enfant a des amis ? oui☐ non☐

Est-ce qu'il est mis à l'écart à l'école ou à la maison par ses frères et sœurs ?

c. Scolarité :

Est ce que l'enfant va à l'école ?

Comment sont ses résultats scolaires ? Très bon☐ bon☐ moen☐

médiocre☐

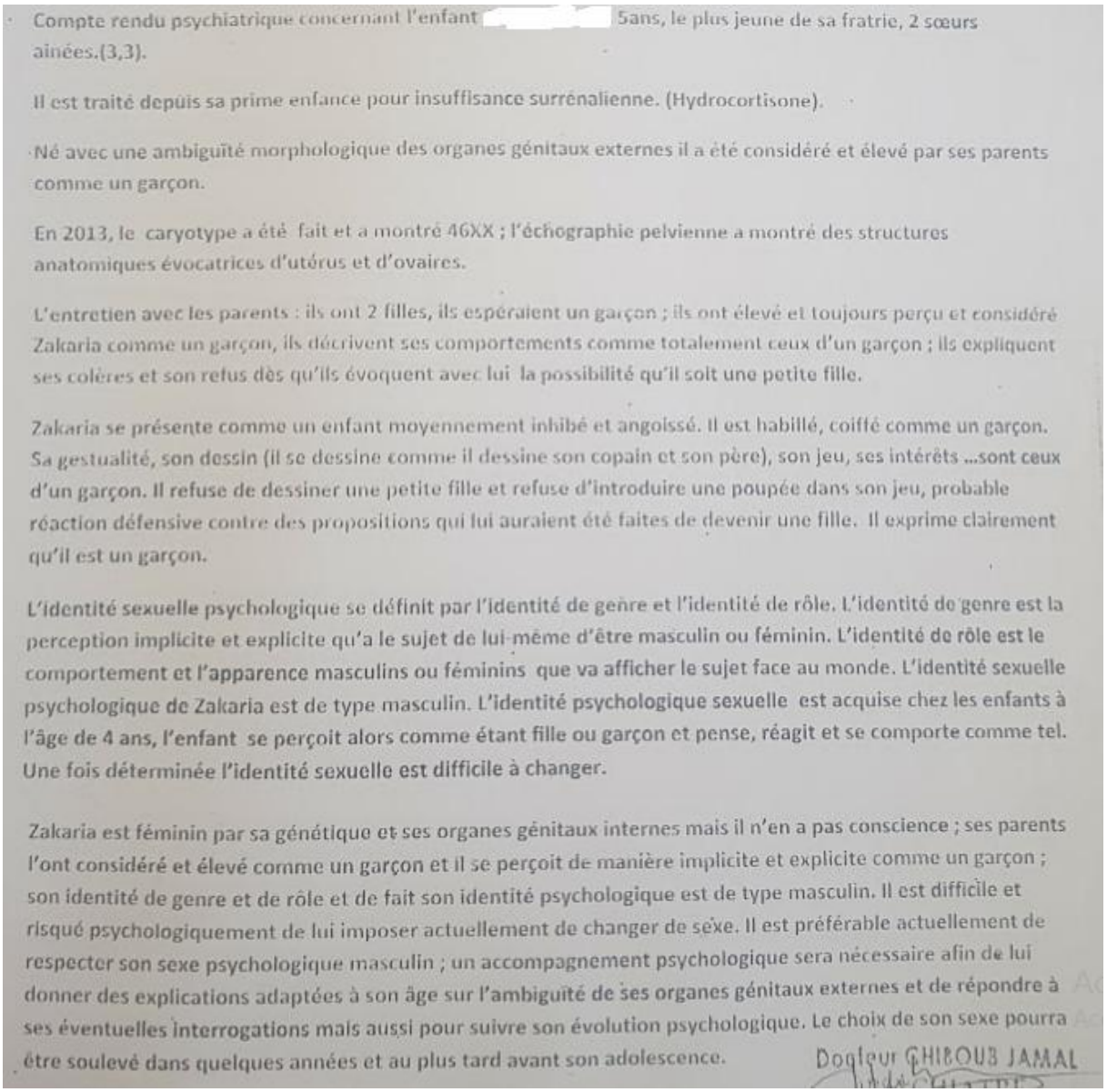
d. Vie socio professionnelle des Parents :

Est ce que la maladie a changé la vie socio professionnelle du père ?

Oui☐ non☐

Sur le plan psychologique la plupart de nos patients sont bien intégrés dans leur entourage, aussi bien familial que social; scolarisés, ont des amis et participent à des jeux collectifs. Ces enfants ont de bonnes relations avec leurs frères et sœurs. La maladie ne semble pas avoir d'impact sur la vie socioprofessionnelle des pères. Par contre 11.5% des mères rapportent une gêne à l'exhibition de leurs filles au bain maure. Ce pourcentage est passé à 3% après l'intervention chirurgicale. La maman des 3 filles atteintes d'HCS a fait un syndrome dépressif. Un père a refusé le suivi de son enfant et son hospitalisation et l'a fait sortir contre avis médical. Un couple a préféré faire suivre son enfant en Espagne. Deux couples parents sont en instance de divorce à cause de la maladie. Les parents de l'enfant élevé comme garçon et de caryotype 46 XX et qui ont refusé la féminisation se sont sentis obligés de déménager et de changer de ville.

Le patient A.Zakaria qui refuse la féminisation ainsi que ses parents a été vu par le pédopsychiatre qui nous a remis le rapport ci-dessous :



Compte rendu psychiatrique concernant l'enfant [redacted] 5ans, le plus jeune de sa fratrie, 2 sœurs aînées.(3,3).

Il est traité depuis sa prime enfance pour insuffisance surrénalienne. (Hydrocortisone).

Né avec une ambiguïté morphologique des organes génitaux externes il a été considéré et élevé par ses parents comme un garçon.

En 2013, le caryotype a été fait et a montré 46XX ; l'échographie pelvienne a montré des structures anatomiques évocatrices d'utérus et d'ovaires.

L'entretien avec les parents : ils ont 2 filles, ils espéraient un garçon ; ils ont élevé et toujours perçu et considéré Zakaria comme un garçon, ils décrivent ses comportements comme totalement ceux d'un garçon ; ils expliquent ses colères et son refus dès qu'ils évoquent avec lui la possibilité qu'il soit une petite fille.

Zakaria se présente comme un enfant moyennement inhibé et angoissé. Il est habillé, coiffé comme un garçon. Sa gestualité, son dessin (il se dessine comme il dessine son copain et son père), son jeu, ses intérêts ...sont ceux d'un garçon. Il refuse de dessiner une petite fille et refuse d'introduire une poupée dans son jeu, probable réaction défensive contre des propositions qui lui auraient été faites de devenir une fille. Il exprime clairement qu'il est un garçon.

L'identité sexuelle psychologique se définit par l'identité de genre et l'identité de rôle. L'identité de genre est la perception implicite et explicite qu'a le sujet de lui-même d'être masculin ou féminin. L'identité de rôle est le comportement et l'apparence masculins ou féminins que va afficher le sujet face au monde. L'identité sexuelle psychologique de Zakaria est de type masculin. L'identité psychologique sexuelle est acquise chez les enfants à l'âge de 4 ans, l'enfant se perçoit alors comme étant fille ou garçon et pense, réagit et se comporte comme tel. Une fois déterminée l'identité sexuelle est difficile à changer.

Zakaria est féminin par sa génétique et ses organes génitaux internes mais il n'en a pas conscience ; ses parents l'ont considéré et élevé comme un garçon et il se perçoit de manière implicite et explicite comme un garçon ; son identité de genre et de rôle et de fait son identité psychologique est de type masculin. Il est difficile et risqué psychologiquement de lui imposer actuellement de changer de sexe. Il est préférable actuellement de respecter son sexe psychologique masculin ; un accompagnement psychologique sera nécessaire afin de lui donner des explications adaptées à son âge sur l'ambiguïté de ses organes génitaux externes et de répondre à ses éventuelles interrogations mais aussi pour suivre son évolution psychologique. Le choix de son sexe pourra être soulevé dans quelques années et au plus tard avant son adolescence.

Docteur CHIBOUB JAMAL

Image 18 : compte rendu psychiatrique de l'enfant Zakaria A

4. Suivi biologique :

L'ionogramme sanguin notamment la kaliémie et la natrémie est demandé chez 100% de nos malades chaque 3 mois pour les nourrissons et chaque 6 mois pour les enfants.

Le bilan hormonal à base de la 17-hydroxyprogestérone, Testostérone et $\Delta 4$-androstènedione est demandé une fois par an mais malheureusement parfois, nous n'avons pas pu avoir le résultat de ce bilan coûteux par manque de moyens des familles.

La FSH/LH, l'Œstradiol, la Progestérone et l'Hormone antimüllérienne (garçon) ont été demandés chez 3 enfants en début de la puberté.

Le bilan phosphocalcique dans le cadre de recherche des effets indésirables du traitement est demandé chez nos patients à l'âge de 5 ans et à l'âge de 10 ans. On demande la calcémie la phosphorémie, la Vitamine D, la Parathormone, et les phosphatases alcalines. Nous complétons également par un bilan radiologique pour l'âge osseux.

5. Suivi du traitement :

Durant les consultations nous surveillons l'adhésion au traitement; nous recherchons des signes de maladies intercurrentes ou de décompensation pour les traiter. Nous insistons sur les parents pour le doublement des doses d'HC en cas de fièvre ou d'infection intercurrente.

Lors des consultations, nous adaptons les autres traitements, comme les anti-hypertenseurs chez les enfants porteurs d'un déficit par 11β hydroxylase. Chez la patiente M.A, âgée de 18 ans, atteinte d'hirsutisme et qui ne présente pas d'hypertrophie mammaire nous avons eu recours au traitement par œstrogène et au Laser.

DISCUSSION

I. Anatomie et physiologie [2-3- 4]

1. La glande surrénale:

Les glandes surrénales font partie du système endocrinien. Elles sont rétro péritonéales situées au niveau du pôle supérieur de chaque rein, et richement vascularisées. Elles sont impliquées dans le contrôle du développement embryonnaire, de la réponse au stress ainsi que de la pression artérielle. Sous un contrôle important et complexe, la production des hormones surrénaliennes est essentielle à l'homéostasie de l'ensemble de l'organisme. La surrénale est divisée en deux structures : la médullosurrénale, d'origine ectoblastique et la corticosurrénale, d'origine mésoblastique.

2. Histologie :

Le cortex est formé de trois types cellulaires distincts arrangés en couches superposées.

- En périphérie, on retrouve la zone glomérulée, qui est le site de production minéralocorticoïdes, dont le principal est l'aldostérone.
- En dessous de cette zone se trouve la zone fasciculée qui est le site de production des glucocorticoïdes, en majorité le cortisol chez l'humain.
- La dernière zone bordant la médulla est la zone réticulée, site de production des androgènes surrénaliens dont le plus important est la déhydroépiandrostérone (DHEA).

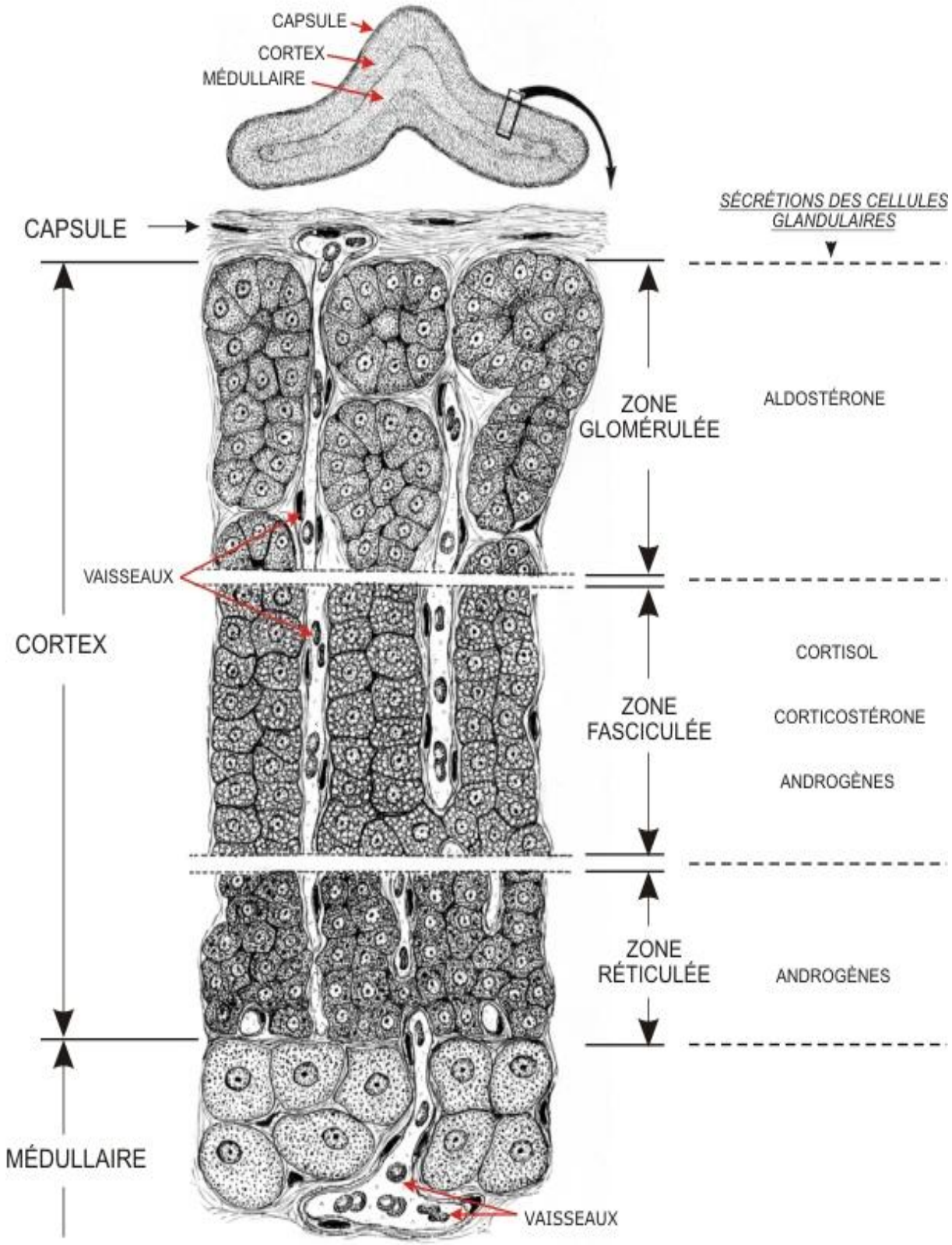


Figure 11 : Histologie de la glande surrénale

3. Physiologie de la stéroïdogenèse des hormones surrénaliennes

3.1. Synthèse des minéralocorticoïdes

La biosynthèse de l'aldostérone dans la zone glomérulée passe par une série de modifications enzymatiques transformant le cholestérol en pregnenolone déhydrogénée en 17 en progestérone, puis hydroxylée successivement en 21 pour former la désoxycorticostérone (DOC) et en 11 pour aboutir à la corticostérone précurseur commun des hormones corticoïdes. La corticostérone est oxydée en 18 par l'aldostérone synthase pour aboutir à l'aldostérone, principale hormone minéralocorticoïde chez l'homme.

3.2. Synthèse des glucocorticoïdes

La production de glucocorticoïdes est assurée par la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17α-hydroxylase ce qui permet la conversion de la pregnénolone en 17 hydroxy-pregnénolone. Ce précurseur peut alors emprunter la voie de synthèse du cortisol, glucocorticoïde majeur chez l'humain.

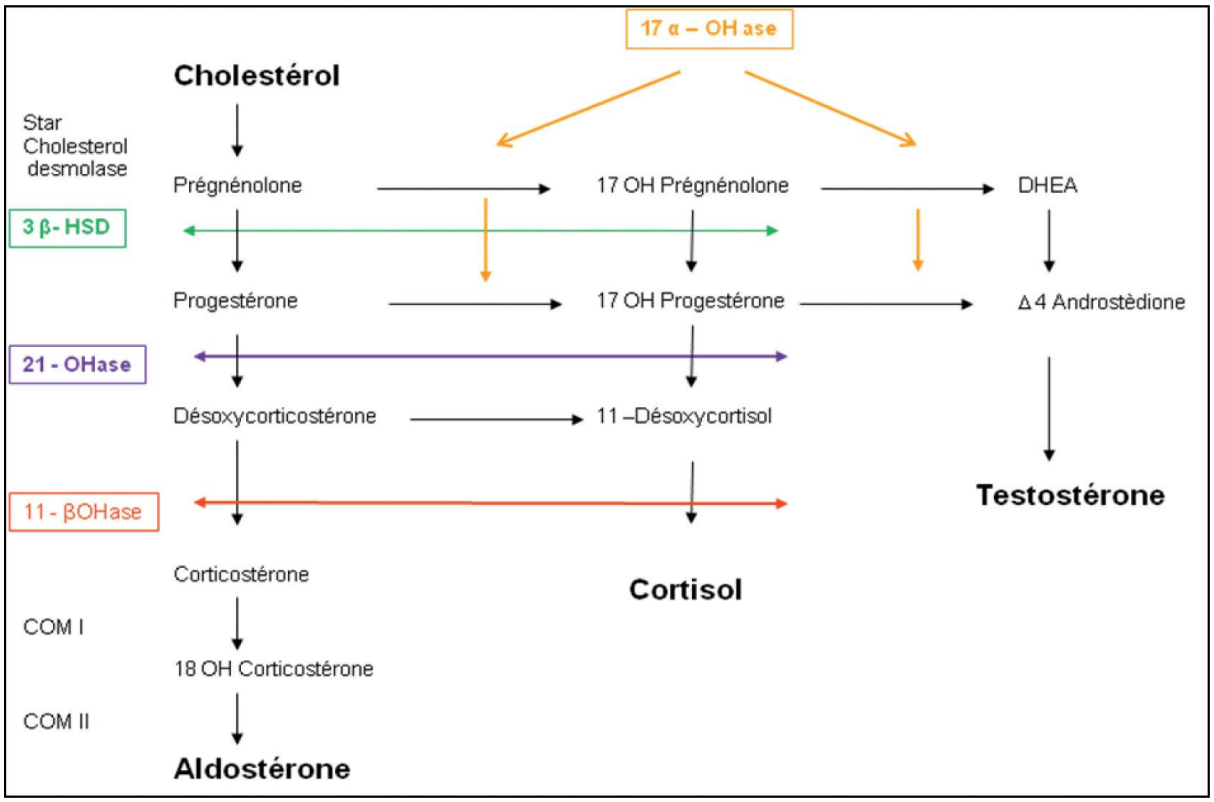


Figure 12: Physiologie de la stéroïdogenèse des hormones surrénaliennes

3.3. Synthèse des stéroïdes sexuels surrénaliens :

Les stéroïdes sexuels sont produits en majorité par les gonades. La glande surrénale produit toutefois des androgènes : la DHEA et sa forme sulfatée DHEA-S ainsi que de l'androstenedione, un précurseur de la testostérone. La production d'œstrogènes par la surrénale est trop faible.

4. Rôles des stéroïdes surrénaliens

4.1. Rôle des glucocorticoïdes

- **Effets immunologiques**

Utilisés pour traiter un large éventail de maladies liées à des problèmes d'auto-immunité, les glucocorticoïdes ont globalement un effet immunosuppresseur. Un effet primordial de cette action est de diminuer le nombre de cellules immunitaires actives (monocytes, macrophages, lymphocyte T, granulocytes et fibroblastes).

- **Effets métaboliques**

Ils agissent sur le métabolisme du glycogène, la gluconéogenèse, le métabolisme des lipides ainsi qu'au niveau de l'utilisation périphérique du glucose.

- **Autres effets**

Les glucocorticoïdes agissent également sur plusieurs autres tissus tels que le tissu conjonctif, diminuant entre autres la production de composantes de la matrice extracellulaire et la capacité de réparation des plaies. Ils ont également un effet marqué au niveau du système nerveux central. Les effecteurs des glucocorticoïdes sur la cognition et l'humeur sont encore inconnus. On retrouve toutefois des récepteurs aux glucocorticoïdes dans plusieurs parties du système nerveux central. Notons finalement que les glucocorticoïdes ont un potentiel hypertensif, pouvant lier les récepteurs aux minéralocorticoïdes

4.2. Rôle des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes sont les stéroïdes contrôlant le transport d'électrolytes à travers les membranes épithéliales. Le principal minéralocorticoïde est

l'aldostérone. L'organe cible majeur de ces hormones est le rein, bien que de nombreuses études démontrent que l'aldostérone possède un rôle important dans plusieurs autres tissus comme le cœur, les poumons et le système nerveux central.

4.3. Rôles des androgènes surrénaliens

Les androgènes surrénaliens (DHEA, DHEA-S et androstènedione) ne sont pas des androgènes biologiquement actifs en soi et n'ont qu'une fonction de précurseurs chez l'humain. Ils sont convertis par des tissus périphériques tels que les tissus adipeux et osseux en des androgènes puissants : la testostérone et la 5αdéhydrotestostérone. Les androgènes surrénaliens sont en fait la source principale de testostérone chez les femmes et marginale chez les hommes : les testicules produisant la grande majorité de la testostérone.

II. Physiopathologie :

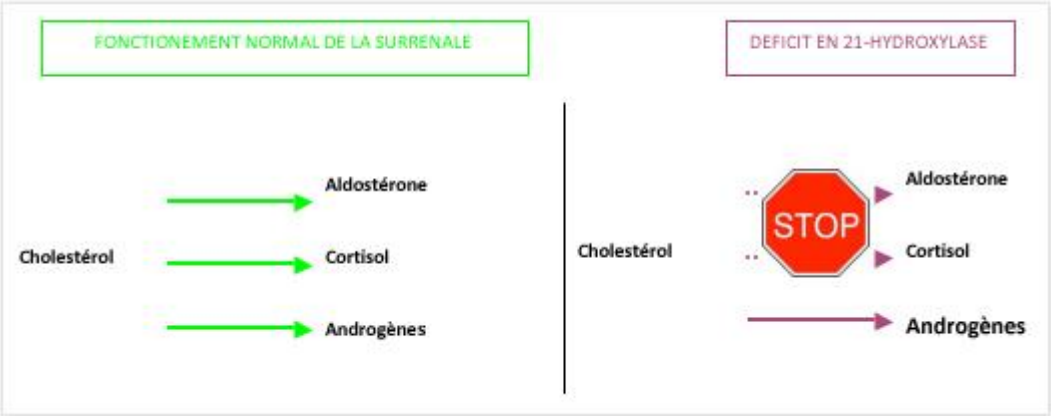
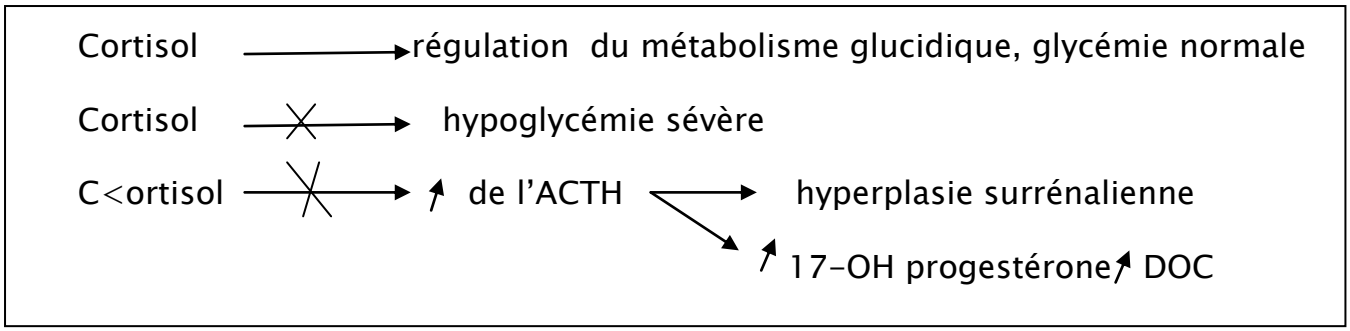


Figure 13: schéma montrant le fonctionnement normal de la surrénale et le retentissement en cas de déficit en 21-hydroxylase

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

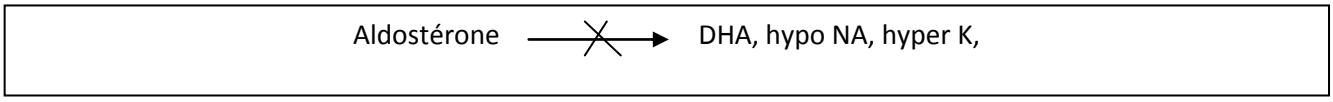
1. Un déficit en cortisol :

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol. Le cortisol est une hormone de stress nécessaire dans la régulation du métabolisme glucidique et le maintien d'une glycémie normale. Son défaut de synthèse peut entraîner des hypoglycémies parfois sévères surtout chez le nouveau-né avec des risques de complications neurologiques (convulsions et séquelles). La carence en cortisol est à l'origine de la levée du rétrocontrôle négatif hypothalamohypophysaire, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol en amont du bloc enzymatique [5-6].



2. Déficit en aldostérone :

La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire. L'aldostérone régule l'équilibre hydroéléctrolytique en agissant sur la rétention hydrosodée et l'élimination du potassium par le rein. Un déficit en aldostérone est donc responsable d'une perte d'eau et de sel dans les urines et donc d'une déshydratation avec -une hyponatrémie et une hyperkaliémie et un risque de choc hypovolémique [7-8].



3. Déficit des androgènes :

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

En revanche, certains blocs enzymatiques entraînent un excès de sécrétion d'androgènes par une déviation du métabolisme des substrats d'amont. Cet excès est responsable d'une virilisation des fœtus de sexe féminin (46 XX) alors que les fœtus de sexe masculin naissent sans anomalie des organes génitaux externes (OGE) [9].

4. Classification :

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 [10]. De ce point, on distingue plusieurs déficits enzymatiques responsables de l'hyperplasie congénitale des surrénales : Le déficit en 21-hydroxylase (95%), le déficit en 11β-hydroxylase (5à 8%) le bloc en 3β-hydroxystéroide déshydrogénase (1à 10%), le bloc en 17α- hydroxylase (1%) , le bloc en StAR (rare) et le bloc en P450 oxydoréducase [11].

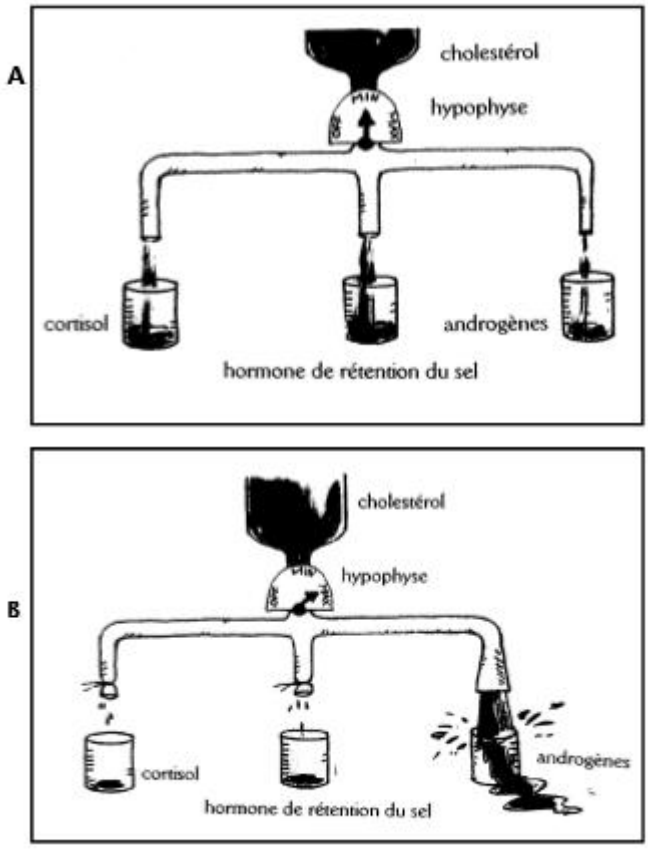


Figure 14 : représentation schématique montrant la différence entre l'état normal de la synthèse des stéroïdes surrénaliens (A) et en cas de déficit enzymatique (B) [12]

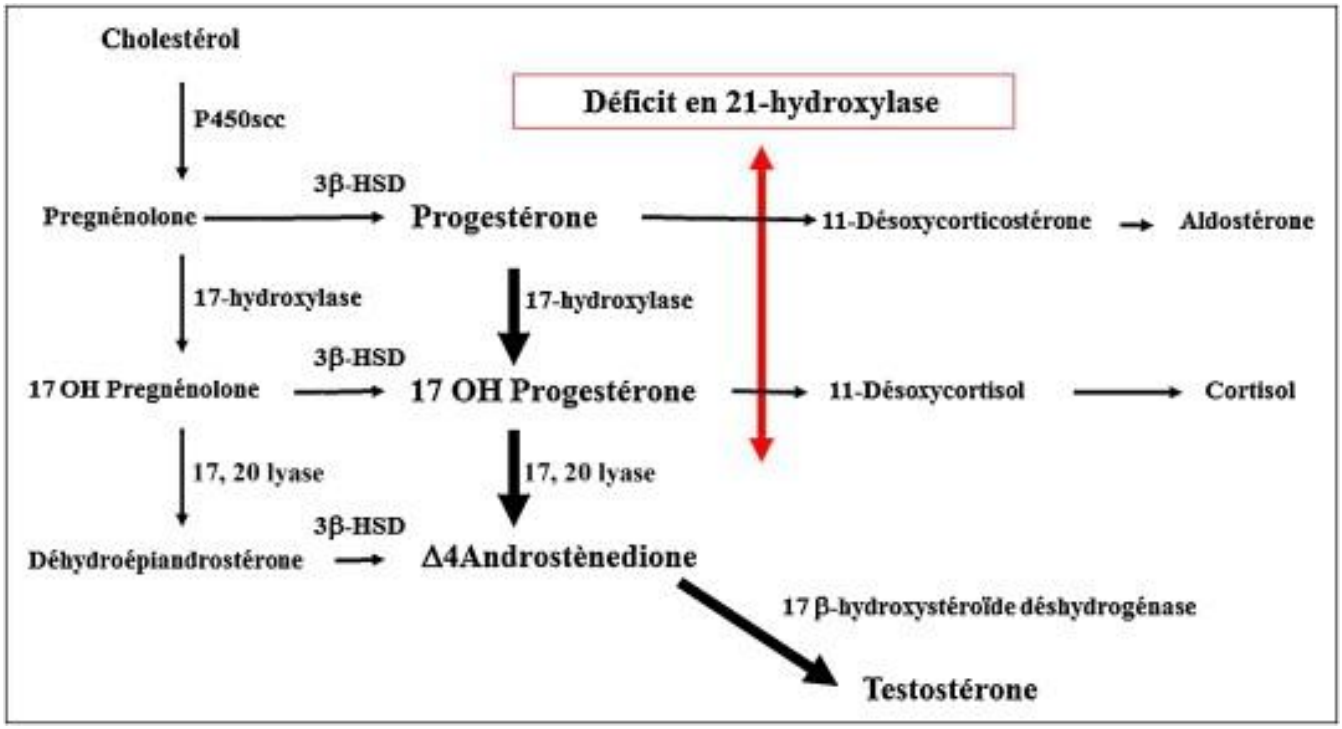


Figure 15: Schéma objectivant le résultat du déficit en 21-hydroxylase et les conséquences

III. Épidémiologie :

1. Prévalence

La prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-OH dans diverses expériences retrouve : un cas pour 15000 naissances dans la forme classique, avec des variations en fonction des ethnies [10] [13] [14], la maladie est particulièrement fréquente chez les yupik esquimaux : 1 cas pour 282 suivis par l'ile de réunion : 1 cas pour 2141. Alors que la forme non classique est de 1‰ de la population générale avec une variation en fonctions des ethnies, une forte prévalence est observée chez les juifs ashkénazes (3,9%), les hispaniques (1,9%), les yougoslaves (1,6%) et les italiens (0,3%) [15] [16] [17]. Au Maroc, la prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales n'est pas encore connue, vu l'absence de programme national de dépistage.

2. L'âge

L'âge du diagnostic dans les pays où le dépistage néonatal est mis en route est très précoce, contrairement à notre pays où malgré le diagnostic précoce dans certains cas, il existe toujours des diagnostics tardifs, surtout chez les enfants de caryotype 46 XY ou des filles avec formes très virilisantes. Dans notre série l'âge moyen au moment du diagnostic est à la période néonatale pour 14 malades, pour les autres il a varié entre 50 jours et 16 mois.

3. Sexe ratio

Le sexe ratio dans notre étude est de 4.2F/H, alors que dans les pays où le dépistage néonatal est mis en route est d'une répartition égale des sexes [18], alors qu'il était de deux filles pour un garçon.

4. Consanguinité et cas similaires

La prévalence élevée dans les deux formes, classique et non classique, peut être expliquée par la fréquence des unions consanguines [19] [20] qui sont également

fréquentes dans notre pays, chez les 26 patients de notre série 14 patients ont la notion de consanguinité parentale.

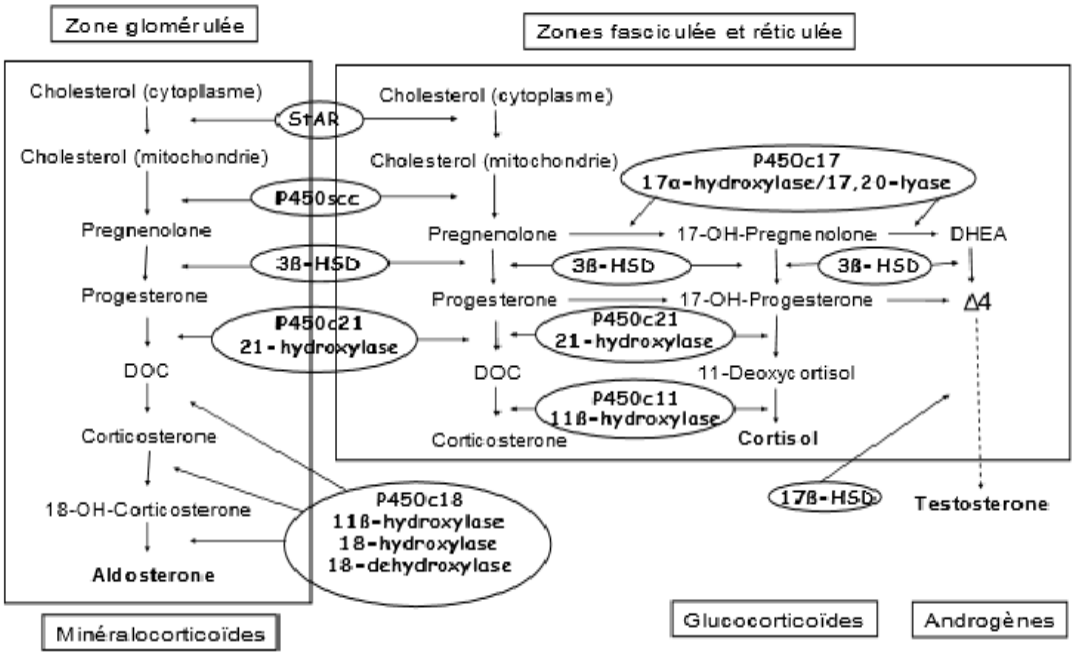
5. Sexe déclaré et génotype

La construction de nos identités relève de mécanismes intrinsèques et complexes dont beaucoup nous échappent. Il est assez étonnant qu'au 3ème millénaire, nous ne sachions toujours pas pourquoi un garçon est un garçon et une fille est une fille. Lorsqu'on demande à une toute jeune mère : est-ce un garçon ou une fille ? La réponse relève d'un examen rapide de surface. En cas d'ADS le regard extérieur ne peut pas alors attribuer au nouveau né le genre masculin ou féminin. C'est un moment cruel pour les parents qui se voient interdire de révéler au monde qui les entoure le genre de leur bébé, jusqu'à ce qu'un certain nombre d'indicateurs biologiques et radiologiques ne fassent pencher la balance d'un côté ou d'un autre [21]. Dans notre série 9 erreurs de détermination du sexe à la naissance ont été rapportées, déclarant des filles de caryotype 46 XX, et virilisées comme garçons.

IV. Diagnostic

1. Formes Cliniques

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une anomalie de la stéroïdogenèse surrénalienne et constitue l'étiologie la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes de l'enfant. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Les déficits incriminés dans l'hyperplasie congénitale des surrénales sont le déficit en 21-hydroxylase, en 11β-hydroxylase, en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase et déficit en P 450scc.



Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens
(adaptée de Forest MG. Ann Endocrinol 2005)

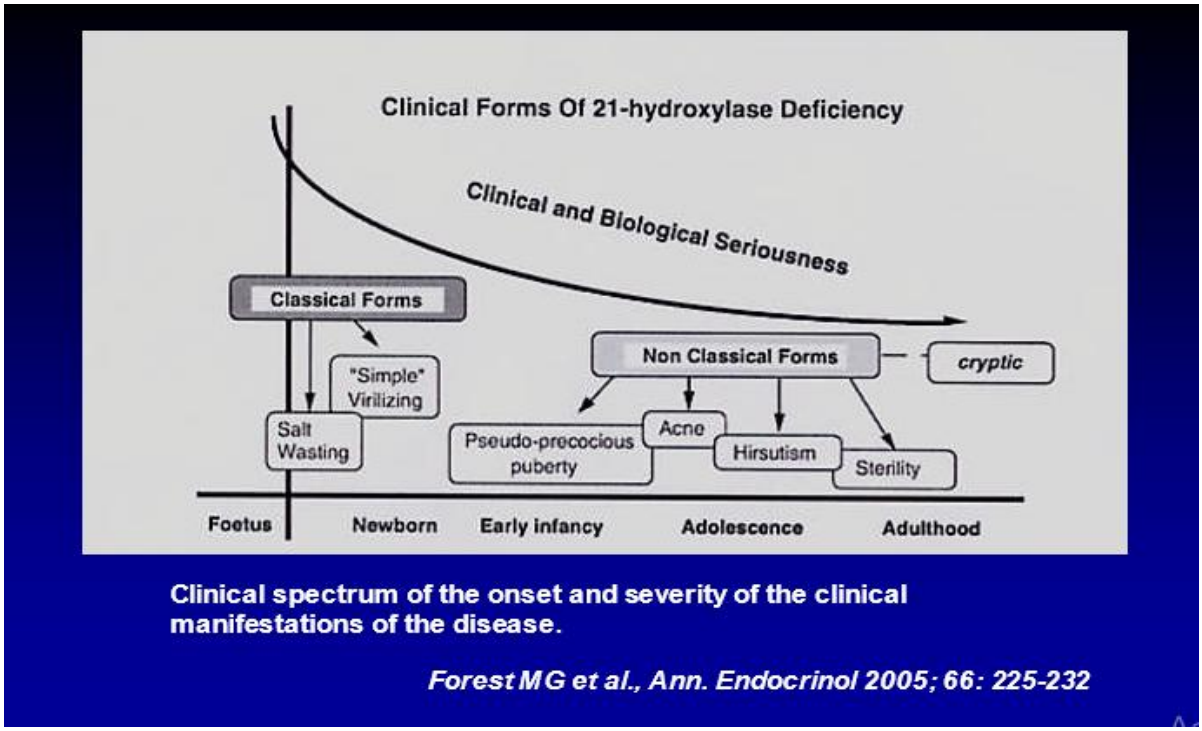
Figure 16 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens adaptée selon Forest MG. Ann Endocrinol 2005

Le déficit en 21-hydroxylase est responsable de plus de 95% des HCS. Il correspond à un déficit enzymatique du cytochrome P 450c21 [22]. Selon l'activité enzymatique résiduelle, l'expression phénotypique est très variable. Le pourcentage de déficit de 21-hydroxylase dans notre série est de 80 %.

➢ **Les formes classiques**

Elles correspondent aux formes sévères et s'expriment in utero dès les premières semaines de vie. L'augmentation des androgènes en amont du bloc entraîne une virilisation des organes génitaux externes (OGE) chez le fœtus féminin. Cette virilisation peut être partielle, responsable d'une ambiguïté sexuelle, ou complète (phénotype masculin sans testicules palpables). Chez le fœtus masculin, l'augmentation des androgènes n'entraîne pas d'anomalie des OGE. Le déficit en cortisol peut être responsable d'hypoglycémies ou de collapsus. Selon la présentation clinique, on identifie les formes avec perte de sel (environ 75% cas) dues à un déficit en minéralocorticoïdes responsables d'une hyponatrémie, d'une hyperkaliémie, d'une déshydratation,et les formes virilisantes pures sans perte de sel [43].

Dans notre série les formes avec perte de sel, déshydratation et désordres hydro électrolytiques sont de 84%, alors que les formes virilisantes pures sans perte de sel sont de 16%.



Dans les études réalisées les formes avec perte de sel (salt wasting SW) représentent la grande majorité (80-90 %) [23]. Dans les formes non classiques Formes non classiques. Les patients présentant cette forme naissent apparemment

normaux et sans ambiguïté sexuelle. Bien que les anomalies biologiques soient déjà présentes à la naissance, les signes cliniques ne se manifestent que plus tard, en général, en période péripubertaire mais parfois dans la première enfance par des signes de pseudo-puberté précoce iso ou hétérosexuelle [24]. Les jeunes patientes présentent, en période péripubertaire, des signes d'hyperandrogénie : l'hirsutisme est la manifestation la plus fréquente [24].

Le fœtus de sexe féminin ayant un déficit en 21-hydroxylase s'expose aux effets des androgènes surrénaliens depuis la 7éme semaine de gestation ce qui explique une virilisation qui se traduit chez le nouveau né par un pseudo hermaphrodisme féminin [23]. L'anomalie de différenciation sexuelle dans l'hyperplasie congénitale des surrénales est de gravité variable classée en cinq stades de Prader :

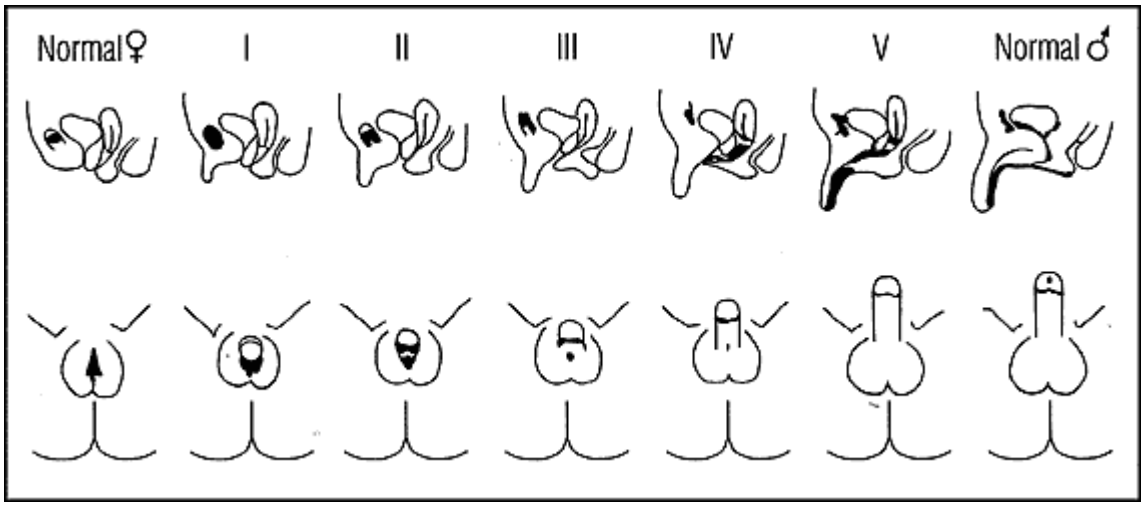
Stade I : simple hypertrophie du clitoris avec fente vulvaire normale.

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 prépucial incomplet avec fusion complète des bourrelets génitaux. L'orifice Urogénital est unique de petite taille à la base de la verge, réalisant L'aspect d'hypospadias périnéal avec sinus urogénital bas.

Stade V : masculinisation complète des organes génitaux externes, la verge est Bien développée avec prépuce circonférentiel complet. L'orifice Urogénital est à l'extrémité du gland, le scrotum est plat et vide, Le sinus Urogénital est haut, c'est l'aspect d'une cryptorchidie Bilatérale qui est réalisée.



- <u>Les formes non classiques</u>

Elles correspondent aux formes moins sévères de déficit en 21-hydroxylase. Les OGE sont normaux à la naissance. Les formes se manifestent avant l'âge de la puberté par l'apparition d'une pilosité pubienne précoce (pseudopuberté précoce) ou, plus tardivement, par un hirsutisme, des troubles des règles ou une stérilité. Elles peuvent être asymptomatiques, surtout chez l'homme. La fréquence des formes non classiques est estimée à environ 1/1000. Le diagnostic se fait sur le dosage de la 17-OHP, métabolite en amont du bloc. L'étude génétique permet de déterminer la ou les mutations du gène codant pour le cytochrome P 450c21 [25]. Il existe une assez bonne corrélation entre la mutation et l'activité résiduelle et le tableau clinique. L'étude génétique a un intérêt en vue d'un conseil génétique, en particulier si les parents souhaitent d'autres enfants [26]. Un traitement par déxaméthasone pendant la grossesse limite la virilisation in utero et peut donc être proposé si le fœtus est atteint et de sexe féminin [27].

Chez les deux sexes, une avance staturale avec accélération de la maturation osseuse entrainera une insuffisance staturale définitive par soudure du cartilage de croissance [28].

Déficit en 11β-hydroxylase

Beaucoup plus rare, le déficit en 11βhydroxylase est responsable d'un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone avec une accumulation du DOC et ses métabolites en amont, il associe une virilisation plus ou moins importante, un déficit en glucocorticoïdes, une hypertension artérielle qui apparaît, en règle, au cours de l'enfance et l'absence de déficit minéralocorticoïde. Sur le plan biologique, ce déficit est caractérisé par une augmentation importante des taux de 11désoxycortisol (composé S) et de désoxycorticostérone (DOC), qui a un puissant effet minéralocorticoïde. Le gène responsable est connu, un conseil génétique est possible [29].

Dans notre série 2 patientes parmi 26 sont porteuses du déficit en 11 βhydroxylasen un cas a été rapporté par Rabehi [30] et all à Alger à propos d'un cas par bloc en 11 β hydroxylase à l'âge adulte avec HTA et inclusions surrénaliennes intratesticulaires. Un autre cas rapporté par Benkacem [31] révélé par pseudopuberté précoce à Rabat. Un autre par Lakhoua [32] à Tunis révélé par hyperandrogénie mixte.

Déficit en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase

Ce bloc rare est dû à un déficit de l'enzyme 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type II, au niveau de la corticosurrénale et des gonades. Dans sa forme congénitale, il entraîne un déficit en cortisol, un syndrome de perte de sel, une virilisation modérée chez les filles et une masculinisation incomplète chez les garçons. Il est caractérisé par des taux très élevés de S-DHEA et 17-hydroxyprégnénolone. Les taux de 17-OHP et de testostérone peuvent être modérément augmentés, pouvant orienter à tort vers un bloc en 21-hydroxylase. Cela est dû à l'existence d'une enzyme 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase hépatique,dont le gène (dit "de type I") est différent du gène de l'enzyme surrénalienne et gonadique (dit "de type II") et qui transforme, en périphérie, les androgènes surrénaliens sécrétés à taux élevés. Le défaut de virilisation noté à la

naissance chez les garçons est dû à une sécrétion insuffisante des androgènes à un moment précis de la vie fœtale où la conversion périphérique est insuffisante. Le diagnostic peut être confirmé par l'étude du gène 3 β -HSD de type II [33].

Dans notre série nous rapportons deux cas de déficit en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase. Deux cas ont été rapportés par Belkacem en Algérie [33].

Déficit en "P 450scc" ou hyperplasie lipoïde des surrénales

Ce déficit très rare entraîne un défaut de synthèse de tous les stéroïdes et donc une perte de sel sévère, ainsi qu'un phénotype féminin dans les deux sexes. Le diagnostic est évoqué devant des taux effondrés de tous les androgènes. Récemment a été mise en évidence une anomalie d'un gène codant pour une protéine mitochondriale, StAR (steroidogenic acute regulatory protein), intervenant dans le transport mitochondrial du cholestérol, anomalie retrouvée chez certains patients atteints d'hyperplasie lipoïde des surrénales [34].

Chez nos patients nous n'avons recueilli aucun cas de déficit P450scc.

2. Paraclinique

a. Troubles hydro électrolytiques

Le bilan sanguin a pour but d'établir en urgence le diagnostic de syndrome de perte de sel afin de débuter le plus rapidement possible le traitement.

Dans le diagnostic biologique secondaire au déficit minéralocorticoïde sont présents:

- une hyponatrémie < 132 mEq/l associée à une natriurèse conservée > 30 mEq/l;
- une hyperkaliémie;
- une acidose métabolique;
- un taux plasmatique de rénine élevé.

Dans le diagnostic biologique secondaire au déficit glucocorticoïde sont présents:

- une hypoglycémie;
- un taux plasmatique d'ACTH élevé > 200 pg/ml.

Nous avons objectivé chez nos patients l'hyperkaliémie 73% et l'hyponatrémie 61.53%, et une insuffisance rénale chez 27 % des enfants. Une hypoglycémie est retrouvée chez 15.38% des malades, on a aussi retrouvé une hypokaliémie et une hyponatrémie dans 3.84% des cas avec une natriurèse élevée.

b. Bilan hormonal étiologique

Chez le nouveau-né, devant un syndrome de perte de sel dans les urines, il faut évoquer une insuffisance surrénalienne après avoir exclu une néphro-uropathie malformative par une échographie rénale [35]. L'hyperplasie congénitale par déficit en 21-hydroxylase étant de loin l'étiologie la plus fréquente. Le taux élevé de la 17-hydroxyprogestérone sérique confirme le diagnostic. Le test de stimulation à l'ACTH est inutile, le taux de base du métabolite en amont du bloc enzymatique étant suffisant pour faire le diagnostic [35].

Les dosages de Δ4-androstènedione et de testostérone sont également informatifs et sont corrélés à l'élévation de la 17-hydroxyprogestérone. La synthèse d'aldostérone étant contrôlée par le système rénine-angiotensine, la rénine ou l'activité rénine plasmatique, marqueur indirect de la déplétion sodée, est élevée en cas de perte de sel. Elle est beaucoup plus informative que le taux d'aldostérone.

Si le déficit en 21-hydroxylase est exclu, d'autres androgènes seront dosés à partir de la sérothèque, un caryotype sanguin est effectué.

c. Caryotype

Le caryotype (ou la recherche du gène SRY) sont souvent prescrits en première intention devant un nouveau-né présentant une anomalie des organes génitaux externes [23]. Dans notre étude 81% des patients ont un caryotype 46 XX et 19% un caryotype 46 XY.

d. L'imagerie

L'échographie surrénalienne n'est pas nécessaire pour le diagnostic. L'échographie pelvienne et la génitographie peuvent être utiles pour préciser la sévérité de la malformation des organes génitaux. Elle est demandée devant un nouveau-né présentant une anomalie des organes génitaux externes. Parfois on a recours à l'IRM pelvienne.

e. Biologie moléculaire

L'étude en biologie moléculaire du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2), gène situé sur le bras court du chromosome 6, permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène. L'étude génétique familiale (2 parents, frères et sœurs) est aussi proposée. Ces études doivent être envisagées rapidement après le début de la prise en charge [23].

V. Traitement

a. Objectif du traitement [23]

- Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant.
- Permettre la compréhension de la maladie.
- Prévenir les décompensations aiguës : éducation, adaptation aux situations de stress
- Optimiser la croissance et la taille adulte, prévenir l'excès pondéral
- Dépister et éviter les complications à long terme.
- Obtenir chez la fille un aspect d'organes génitaux externes féminins et fonctionnels
- Éviter l'hyper androgénie (hirsutisme, morphotype).
- Permettre une fertilité normale.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire aux âges pédiatrique et adulte.
- Prévenir et prendre en charge les complications psychologiques.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte

Le traitement de l'HCS comprend une hormonothérapie substitutive à vie par hydrocortisone, associée éventuellement à la fludrocortisone (en cas de syndrome de perte de sel), et une chirurgie réparatrice des organes génitaux externes chez la fille en cas de virilisation (génitoplastie) [23].

Il nécessite une prise en charge multidisciplinaire impliquant le pédiatre endocrinologue, généticien clinicien, chirurgien pédiatrique, psychologue, infirmier(ère), diététicien et assistante sociale.

b. Traitement d'une crise aigue avec perte de sel

Elle constitue une urgence endocrinologique en pédiatrie, son traitement vise à corriger les désordres électrolytique et métabolique, et à décompenser le déficit

hormonal. Il est donc à débuter immédiatement après les prélèvements nécessaires au diagnostic et la pose de deux voies d'abord si possible [36].

c. Traitement de fond

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

- Corriger le déficit en minéralocorticoïde afin d'éviter une déplétion sodé [36].
- Assurer une croissance, une puberté, un développement des fonctions gonadiques et une reproduction normale par freinage de l'hyper androgénie.

Glucocorticoïde : Il est préférable d'utiliser l'hydrocortisone, hormone naturelle avec une demi-vie courte, au moins jusqu'à la puberté, la dose est de 10 à 20mg/m²/j répartie en 3 prises [37] [38] [39]. L'hydrocortisone est préconisée chez nos 26 patients. L'idéal est d'utiliser une dose minimale efficace, qui permettra à la fois de minimiser l'effet des androgènes surrénaliens et le maintien d'une croissance normale ou d'utiliser la prédnisone (5 à 7,5 mg/j en 2 prise) ou la déxamethasone (0,25 à 0.5mg/j en 1 ou 2 prise). Parfois l'utilisation d'un anti androgène semble nécessaire dans certain cas difficile à équilibrer (acétate de cyprotérone 'androcure').

d. Traitement chirurgical

La chirurgie s'adresse aux enfants de sexe féminin présentant une virilisation des organes génitaux externes. Cette chirurgie ne peut être envisagée que dans une structure hospitalière disposant d'un service d'endocrinologie pédiatrique, d'un service d'anesthésie-réanimation pédiatrique et d'un service de chirurgie uro-génitale pédiatrique. L'indication de la chirurgie est posée par le chirurgien pédiatrique formé à la chirurgie des anomalies du développement sexuel en collaboration avec le pédiatre endocrinologue [23].

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

réparation est faite précocement dans son intégralité et la minimisation des conséquences psychologiques pour l'enfant et son entourage [40].

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

Pour évaluer ce niveau de confluence et donc pour choisir le procédé chirurgical le plus adapté, il convient sous anesthésie générale de procéder à une génitographie ou une génitoscopie au mieux juste avant le geste chirurgical. L'échographie pelvienne et éventuellement l'IRM peuvent avoir un intérêt dans la définition anatomique de cette anomalie [40].

1. Le geste chirurgical

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

- L'ouverture de la cavité vaginale au plancher pelvien (vaginoplastie) qui représente la partie la plus difficile, en particulier dans les formes à confluence haute ;
- si besoin, la réduction de la taille du clitoris avec préservation de sa vascularisation et de son innervation ;
- La périnéoplastie qui consiste à reconstruire quand cela est possible les petites lèvres, les marges de l'introïtus vaginal, et à abaisser les grandes lèvres souvent de volume important [40].

2. Période postopératoire

Cette chirurgie nécessite une hospitalisation en service de chirurgie pédiatrique pendant environ une semaine durant laquelle la surveillance hormonale et

métabolique est poursuivie et des soins locaux périnéaux sont assurés par une équipe d'infirmières spécialisée à la chirurgie du périnée.

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

Il existe manifestement un manque de données concernant les résultats à long terme des techniques de féminisation. La vie sexuelle en période d'activité génitale et les conséquences psychologiques qui lui sont liées sont les vrais problèmes posés par les résultats de cette chirurgie. Les dilatations vaginales postopératoires ne sont plus recommandées parce qu'elles sont mal acceptées aussi bien par les parents que par l'enfant [40].

a. Prise en charge psychologique

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

VI. SUIVI

1. Objectifs [23]

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

2. Suivi médical et comparaison

a. Rythme du suivi

Pour les patients présentant une forme classique, le suivi doit être fait dans un centre de référence de compétence dans la mesure du possible. Sinon, une consultation au moins annuelle doit être réalisée dans un centre de référence de compétence. Le rythme des consultations dépend de l'âge du patient : les consultations sont rapprochées en période néonatale et pubertaire et en cas de complications, d'équilibre hormonal insuffisant ou d'adhésion médiocre au traitement. Le suivi doit être régulier, mensuel en période néonatale, tous les 2-4 mois chez le nourrisson, tous les 3-6 mois chez l'enfant et l'adolescent et tous les 6-12 mois chez l'adulte. Des hospitalisations sont parfois nécessaires pour adapter le traitement, dépister des complications et reprendre l'éducation du patient [23].

Pour les patients présentant une forme non classique, un suivi par un endocrinologue (adulte ou pédiatrique) ou un gynécologue est préconisé. La

Protocole de suivi en fonction de l'âge

Bilan	Initial	0 à 5 ans	5 ans	5 à 10 ans	10 ans	10 à 15 ans	Début puberté	Fin de puberté	15 à 20 ans	> 20 ans
Poids Taille IMC Examen clinique,TA	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
17-hydroxyprogestérone Testostérone Δ4-androstènedione Rénine (perte de sel) Na, K (perte de sel)	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +
FSH/LH Œstradiol/Progest2rone Hormone antimüllérienne (garcon) Inhibine B (garcon)							+ +(H) +(H)	+ + +(H)		+ + +(H)
Ca/ph Vit D PTH Ph. alcalines			+ + + +		+ + + +		+ + + +	+ + + +		+/an +/an + /an +/an
Glycémie/insulinémie						+	+	+	+	+/an
Étude génétique	+									
Âge osseux Densité minérale osseuse Écho testis/ovaire Spermogramme			+		+		+ +	+	+(1)	+(2) (3) +(H/F) +(H)

(1) En fin de croissance, à 2 ans après la ménarche, ou avant en cas d'anomalie de la radiographie standar ou du bilan phosphocalcique
(2) si densité minérale osseuse non faite en fin de puberté
(3) si la densité minérale osseuse adulte initiale était normale, tous les 5-10 ans chez les hommes et chez les femmes jusqu'à la ménopause ; si ostéopénie : tous les 5 ans ; si ostéoporose : tous les 2 ans .
Chez les femmes ménopausées : en l'absence de THS, 2 à 5 ans après, puis tous les 5 à 10 ans. En cas de THS, en fin de traitement.

La fréquence de ces examens sera adaptée au suivi et à l'âge du patient

fréquence de suivi dépend des traitements mis en place, des signes cliniques et des projets de grossesse.

b. Contenu des consultations

Les éléments du suivi, en fonction de l'âge, selon la HAS [23] sont résumés ci-dessous :

c. Poids, taille, IMC et comparaison aux séries :

Recherche d'une accélération de la vitesse de croissance (excès d'androgènes) ou d'un ralentissement (surdosage en hydrocortisone) ; recherche d'un excès pondéral, fréquent chez les enfants recevant de fortes doses de glucocorticoïdes.

Sur le tableau nous résumons les données de l'étude réalisée par JC Job et ses confrères chez les patientes suivies et opérés au sein de l'hôpital de Necker [49]

	Femmes HCS Prader I-II (N=10)	Femmes HCS Prader III (N=11)	Femmes HCS Prader IV-V (N = 14)	Femmes Témoins (N=69)
Age (ans)	28.2 (18-32)	29.7 (22-40)	30.2 (24-43)	30 (19-45)
Taille (cm)	156 (143-161)	155 (146-165)	153 (135-158)	163 (155-174)*
IMC (kg/m2)	24.4 (18-35)	25.8 (19-45)	26.1 (20-51)	22.2 (17-38)*
Age à S2 (ans)	11.1 (8.5-12)	10.9 (9-11.5)	11.9 (8-14)	10.8
Age à R+s (ans)	13.1 (10-15)	13.5 (12-16)	14.4 (13-18)	13.5 (11-16)
Aspects OGE §				
Patient:	3 (3-3)	2.8 (2-3)	2.4 (1-3)	
Examinateur:	3 (3-3)	2.7 (2-3)	2.2 (1-3)	-

- § score: 1 (pas du tout satisfaisant), 2 (non satisfaisant), 3 (satisfaisant)
- * *P <0.05* comparé aux femmes atteintes d'HCS, selon le test de Wilcoxon

Cette étude de JC Job a montré que la taille finale de ces patientes était en dessous de la moyenne avec une différence entre 7 et 10 cm. Tandis que la moyenne de l'index de masse corporelle était entre 24 et 26 par rapport à 22kg/m² chez les femmes témoins.

Dans notre série 17 enfants sont à la moyenne par rapport à leur âge, 7 en avance statural et 2 en retard staturo pondéral.

d. Effets secondaires au traitement

Lors des consultations la recherche des effets secondaires du traitement impose la recherche d'une hypertension artérielle, des signes d'imprégnation pouvant traduire un surdosage en hydrocortisone (vergetures, érythrose, surcharge pondérale, ralentissement de la vitesse de croissance) et des signes d'excès en fludrocortisone (hypertension artérielle). La recherche des signes d'ostéopénie et les signes d'hyper androgénie, pilosité pubienne précoce, hirsutisme, acné.

L"élévation de la pression artérielle a été décrite chez des enfants et adolescents atteints d"HCS [52]. Concernant la population adulte, il n'a pas été rapporté d"hypertension artérielle [51] [53]. L'excès de glucocorticoïdes peut conduire au développement d'une insulinorésistance et donc au risque de diabète [50]. Dans une étude récente [51], l'insulinémie était identique chez les jeunes patients (<30 ans) et chez les témoins alors qu'une élévation modeste a été trouvée chez les patients plus âgés (>30 ans) par rapport à la population témoin mais la différence n'était pas statistiquement significative.

e. Puberté

La stadification pubertaire est une étape cruciale lors des consultations, incluant la détermination de l'aspect des organes génitaux externes, la palpation testiculaire à la recherche d'inclusions et rechercher des signes d'hyperandrogénie. Ainsi que la régularité des cycles [23]

Des études ont été réalisées chez les femmes atteintes d'HCS et qui ont eu des grossesses, nous avons regroupé les études dans le tableau ci-des

Série	Nombre de femmes	Désir de grossesse	Grossesses /Grossesses à terme	Taux de grossesse
Kron 2000	N=122	-	45/31	37%
Hoepffner 2004	N=6	6	9/8	-
Ogilvie 2006	N=13	12	12/11	92% (FIV, 2 surrénalectomies)
SVP-Necker 2007	N=35	7	8/6	23%

Une réduction de la fertilité masculine a été observée chez un petit nombre de patients présentant un déficit en 21-OH [54] [55]. L'élévation des androgènes surrénaliens peut conduire à un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-

hypophysaire-gonadique et aboutir à une diminution de la taille des testicules et altérer la spermatogénèse

f. Accidents de décompensation

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 [41].

g. Préparation à la chirurgie

La préparation à la chirurgie est indispensable puisque l'acte chirurgical représente un stress important qui nécessite un protocole hormonal périopératoire spécifique établi par les endocrinologues du centre de référence ou de compétence et les anesthésistes (cf. protocole ci-dessous) [23]. Les patientes et leurs parents doivent être accompagnés psychologiquement dans ce projet chirurgical

Protocole de prise en charge en vue d'une chirurgie [23]

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

La veille d'une intervention programmée, doubler les doses d'hydrocortisone, par voie orale, s'il s'agit d'un enfant (ne pas modifier les doses de 9-alpha-fludrocortisone)
Le jour de l'intervention ou en situation urgente, appliquer le protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë cité ci-dessus.
Les jours suivants, avant la reprise du transit intestinal ou de l'alimentation, continuer le traitement substitutif par voie parentérale :
hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV ; chez l'adulte : 25 mg/6 h en IM ou /4 h en IV
si déficit en minéralocorticoïde : continuer l'acétate de désoxycortone à la même dose que la veille en l'adaptant à la clinique (poids, tension artérielle) et au ionogramme sanguin.
Après la reprise du transit et/ou de l'alimentation, reprendre le traitement par voie orale par : hydrocortisone : dose double ou triple de la posologie habituelle, répartie en 2 ou 3 prises, puis diminution progressive avec retour au traitement habituel en 2 à 6 jours ;
si déficit en minéralocorticoïde : 9-alpha-fludrocortisone à la dose habituelle ;
Assurer un apport hydroélectrolytique et glucidique adapté.

2. En cas d'anesthésie légère ou d'examen nécessitant d'être à jeun (à organiser de préférence le matin) : hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV ; chez l'adulte : 100 mg/4 h en IV ou /6 h en IM ;
À renouveler si le jeûne se poursuit, puis reprendre les doses habituelles d'hydrocortisone per os ; Ne pas modifier les doses de 9-alpha-fludrocortisone.
3. En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale, doubler les doses d'hydrocortisone la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie, la voie injectable ne devant être utilisée qu'en cas de troubles digestifs.

Image 20: Protocole de prise en charge en vue d'une chirurgie HAS

3. Suivi biologique

Les examens paracliniques indispensables à l'âge pédiatrique dans la forme classique traitée sont l'ionogramme sanguin, 17-hydroxyprogestérone, Δ4androstènedione et/ou testostérone, rénine.

Si nécessaire dans les formes classiques et les formes non classiques traitées : glycémie, insulinémie à jeun à partir de la puberté, ou avant en cas d'excès pondéral. Calcémie, phosphorémie, 25OH vitamine D, Parathormone, phosphatases alcalines en début de puberté, puis en fin de croissance en cas de normalité. L'âge osseux tous les 2 ans pendant l'âge pédiatrique (plus fréquent si progression rapide de l'âge osseux). L'ostéodensitométrie en fin de croissance ou avant si les radiographies standards ou le bilan phosphocalcique sont anormaux. L'échographie pelvienne (chez la fille) et testiculaire systématique à la puberté (début et fin), plus précoce en cas de complications (puberté précoce, troubles des règles, hyperandrogénie, palpation d'inclusions testiculaires). Le cycle de 17-hydroxyprogestérone sur 24 heures (dosage toutes les 4 heures) en cas d'équilibre hormonal difficile. Inhibine B, Follicule Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH) voire spermogramme à la fin de la puberté en cas d'inclusion testiculaire.

4. Suivi du traitement

La sécrétion physiologique de cortisol chez l'enfant se situe autour de 6 à 9 mg/m2/j ; cependant, la dose d'hydrocortisone nécessaire pour freiner la sécrétion d'androgènes surrénaliens est souvent plus élevée.

a. En cas des anomalies des organes génitaux externes chez la fille avec état clinique satisfaisant

Hydrocortisone : 30-50 mg/m2/j en 2 ou 3 prises par voie orale à diminuer progressivement jusqu'à 20 mg/m2/j avant la fin du 1er mois.

Fludrocortisone (9-alpha-fludrocortisone) : 40-100 µg/j (en fonction du poids, de la tension artérielle et du résultat du ionogramme sanguin) en 1 ou 2 prises par jour par voie orale ;

NaCl : 500 mg x 3 à 4/j par voie orale (à répartir en fonction du nombre des repas).

b. Insuffisance surrénalienne aiguë : hospitalisation

Traitement d'urgence : réhydratation intraveineuse avec apport de glucocorticoïdes et de sel et apport de minéralocorticoïdes par voie intramusculaire.

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

AVANT TRAITEMENT HORMONAL

- Dosages orientés selon la clinique : ionogramme sanguin, 17-hydroxyprogestérone, testostérone, Δ4-androstènedione, rénine

TRAITEMENT URGENT

- Glucocorticoïde
  - HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE injectable (ampoule 100 mg)
  - Chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IVD selon l'état clinique
  - Chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg/6 h en IM ou /4 h en IV
- Minéralocorticoïde : **désoxycortone®** (ampoule 10 mg) **1 injection IM/24 heures**
  - < 1 an : 1 mg
  - 1 à 5 ans : 2 mg
  - 6 à 10 ans : 3 mg
  - > 10 ans : 4 mg
- Réhydratation parentérale :
  - - G5 % ou G10 % si hypoglycémies persistantes :
  - - NaCl 10-15 mEq/kg/j (maximum 408 mEq/j = 24g) (Na 1 g = 17 mEq)
  - - PAS DE KCl
  - Nouveau-né : 150-180 ml/kg/j ; enfant : 2,5-3 l/m² ; adulte : en fonction de l'état hémodynamique
- Si hyperkaliémie > 7 mmol/l et anomalies électrocardiographiques :
  - POLYSTYRÈNE SULFONATE DE SODIUM (Kayexalate®) 1 g/kg *per os*
  - SALBUTAMOL dose de charge de 5 µg/kg sur 20 minutes (1 amp = 5 ml = 500 µg)
  - BICARBONATE DE SODIUM isotonique 14 % 1 à 3 mEq/kg si pH acide
- Remplissage au Plasmion ou au sérum physiologique si collapsus (10-20 ml/kg)
- Surveillance :
  - Scope
  - Tension artérielle, fréquence cardiaque, dextros, diurèse, poids, conscience
  - Ionogramme sanguin et calcémie toutes les 6 heures au début, natriurèse
  - **ECG (ondes T)**
  - **Attention : augmentation de la natrémie de 1 mEq/kg/h maximum**

Image 21 : Protocole thérapeutique de l'insuffisance surrénalienne chez l'enfant (HAS)

Relais par un traitement oral lors de la normalisation clinique (prise de poids, disparition des troubles digestifs) et biologique (ionogramme sanguin) (voir ci-dessus).

c. les formes classiques :

A l'âge pédiatrique en situation non urgente

Hydrocortisone : 10-18 mg/m2/j en 2 ou 3 prises

9-alpha-fludrocortisone. Dans les formes avec perte de sel, les doses usuelles varient entre 50 et 100 µg/j. Dans les formes virilisantes pures, classiquement la substitution par 9-alpha-fludrocortisone n'est pas nécessaire ;

NaCl jusqu'à diversification alimentaire complète (2 ans) puis apport de sel libre.

En situation urgente

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale. Les signes cliniques et biologiques sont résumés dans le tableau ci-dessous. Son traitement est urgent, réalisé en milieu hospitalier. Le traitement se fait par voie parentérale et selon un protocole thérapeutique bien défini (protocole ci-dessus).

Signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Chez le nourrisson :	Syndrome de perte de sel (vomissements, déshydratation, perte importante de poids) Collapsus Hypoglycémies avec malaises, convulsions En l'absence de traitement rapide, ce tableau peut aboutir au décès de l'enfant
Chez l'enfant plus grand et l'adulte	Asthénie, amaigrissement, hypotension artérielle Douleurs abdominales, vomissements Mélanodermie Hypoglycémies avec malaises, convulsions En l'absence de traitement, ce tableau peut aboutir au décès
Biologie	Hyponatrémie avec natriurèse élevée et hyperkaliémie Acidose métabolique Hypoglycémie 17-hydroxyprogestérone élevée, rénine élevée

À l'adolescence

À l'adolescence, l'obtention d'un équilibre hormonal adéquat nécessite souvent d'augmenter les doses d'hydrocortisone sans dépasser 20 mg/m2/j dans la mesure du possible ; elle nécessite également de reprendre l'éducation du patient.

d. Dans les formes non classiques

Le traitement des formes non classiques n'est pas recommandé et doit être adapté à la symptomatologie clinique. Il peut être proposé aux patients avec pilosité pubienne précoce, progression rapide de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse, une puberté précoce/avancée, une hyperandrogénie, des troubles de règles et/ou de la fertilité. L'hydrocortisone est conseillée durant le premier trimestre de la grossesse en raison des risques plus importants de fausse couche. L'hydrocortisone est donnée en 2 prises par jour. Le traitement par hydrocortisone doit être ajusté afin d'atteindre un équilibre hormonal permettant de faire baisser les taux de testostérone et de Δ4-androstènedione plasmatique, pour les amener le plus près des valeurs normales. Le traitement minéralocorticoïde n'est pas nécessaire.

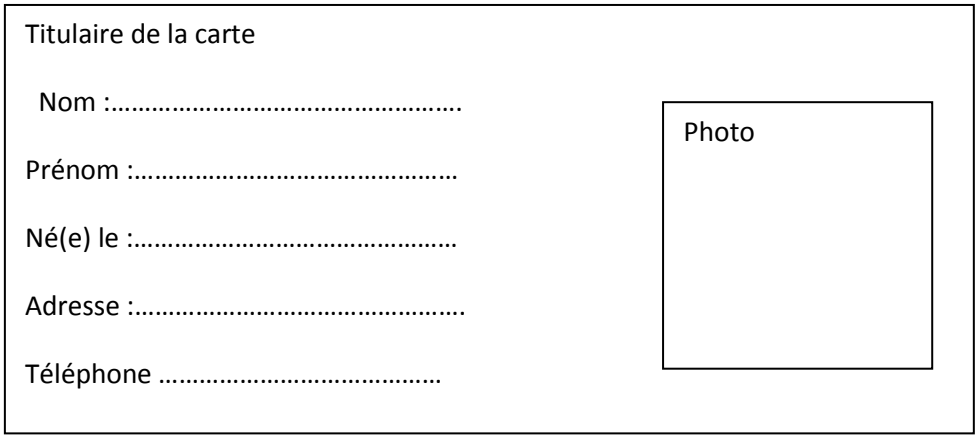
Le traitement sera adapté à l'évolution clinique (poids, état d'hydratation, diurèse, tension artérielle) et biologique (ionogramme sang et rénine, 17-hydroxyprogestérone, Δ4androstènedione et/ou testostérone)

e. Traitement en cas de stress :

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

En cas de stress, les besoins en cortisol augmentent afin de répondre à la demande énergétique et aux besoins glucidiques de l'organisme. On considère comme un stress : une fièvre (T ≥ 38 °C), une infection, des vomissements répétés, une diarrhée, des accidents (fracture), une intervention chirurgicale, un accouchement, une extraction dentaire, la vaccination chez l'enfant, etc. Les doses d'hydrocortisone doivent être doublées ou triplées et données en 2 ou 3 prises. Il ne

semble pas nécessaire de doubler les doses d'hydrocortisone en cas d'effort intellectuel, ni lors de la pratique sportive courante. La dose de 9-alpha-fludrocortisone ne doit pas être augmentée en l'absence de décompensation hydroélectrolytique.


Titulaire de la carte

Nom :…….

Prénom :……

Né(e) le :……

Adresse :…….

Téléphone ……

Photo

Carte de soins et d'urgence Insuffisance surrénale

f. Traitement en cas de décompensation,

Dans les formes classiques

Une décompensation doit être suspectée devant l'apparition de certains signes : fatigabilité, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, pâleur, sueurs. Dans ce cas, il est nécessaire de doubler ou tripler les doses habituelles d'hydrocortisone.

En l'absence d'amélioration rapide au bout de quelques heures ou face à l'apparition de signes de gravité (fatigabilité intense gênant le moindre effort, vomissements incoercibles, impossibilité de prendre le médicament par voie orale, perte de poids brutale traduisant une déshydratation, malaises avec hypoglycémie), le patient doit consulter un médecin en urgence. L'hydrocortisone doit être alors administrée par voie parentérale (hémisuccinate d'hydrocortisone) à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 à 8 heures en IM ou toutes les 4 à 6 heures en IV.

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

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

g. Traitement en cas de chirurgie (anesthésie)

Dans les formes classiques, le traitement doit être adapté en pré, per et post-opératoire. Dans les formes non classiques traitées, il n'y a pas de consensus des professionnels sur le doublement ou non des doses d'hydrocortisone en cas d'intervention chirurgicale.

h. Objectifs du suivi du traitement

- **À l'âge pédiatrique**

Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.

Traitement d'une éventuelle puberté précoce centrale.

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

Vitamine D en prévention d'une carence.

- **À l'adolescence**

Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.

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

Vitamine D en prévention d'une carence.

Prise en charge des troubles des règles.

Contraception.

La surveillance du traitement repose sur les dosages biologiques et la clinique, en particulier sur la croissance chez l'enfant. Dans le cas particulier de l'hyperplasie congénitale des surrénales, une dose insuffisante d'hydrocortisone entraîne une augmentation des androgènes surrénaliens qui accélère la maturation osseuse avec un risque, à long terme, de petite taille finale. Une dose excessive d'hydrocortisone peut aussi avoir un effet néfaste sur la croissance. Le traitement doit donc être parfaitement ajusté en fonction des taux des androgènes, de la croissance et de l'âge

osseux. Plusieurs études ont montré que les patients atteints de déficit en 21-hydroxylase ont une taille finale réduite en moyenne de 1 déviation standard par rapport aux tailles familiales [42]. Ces difficultés d'équilibration justifient un suivi en milieu spécialisé.

5. Suivi chirurgical

a. Rythme et objectifs

Consultation chirurgicale systématique 1 à 3 mois après l'intervention chirurgicale, et à la puberté (qualité de la chirurgie et de l'introïtus vaginal).

La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée (1 et 3 mois après la chirurgie). Au moment et après la période pubertaire, il est nécessaire de juger de la qualité de la reconstruction et surtout de l'introïtus vaginal, après en avoir discuté avec la patiente. Ceci est évalué le plus souvent sous anesthésie générale avec si nécessaire une plastie de l'introïtus nécessitant quelques jours d'hospitalisation et des soins périnéaux. Le suivi chirurgical doit être mené de façon conjointe avec les endocrinologues (pédiatre puis adulte), les gynécologues formés à la gynécologie de l'adolescente et les psychologues spécifiquement formés à la prise en charge des patients avec des anomalies du développement sexuel. À la puberté, il peut être nécessaire en cas de sténose de l'introïtus de réaliser un nouveau geste chirurgical ou des dilatations vaginales.

b. Comparaison aux séries

Dans la série de Maure [40], la réduction clitoridienne, l'abaissement des grandes lèvres et la périnéoplastie donnent en moyenne des résultats à long terme tout à fait acceptables.

Cependant, le clitoris reste souvent un peu trop développé et extériorisé en érection parce qu'il n'est pas suffisamment amarré sur sa face ventrale. Des interventions complémentaires sont parfois nécessaires pour réduire la taille du clitoris en excisant une pastille ventrale de tissu spongieux. La bande de muqueuse

uréthrale située entre la base du clitoris et le méat uréthral est souvent trop longue réalisant un long toboggan muqueux peu esthétique.

Enfin certaines équipes ont remis en question la chirurgie de réduction clitoridienne arguant que la sensibilité clitoridienne est certainement réduite malgré la préservation de la bandelette vasculo-nerveuse dorsale.

Cependant, des colites ont été récemment rapportées chez 3 patientes sur une série de 18 traitées par vaginoplastie colique pendant l'enfance [35]. Des irrigations locales avec des solutions d'acide gras à chaîne courte, de stéroïdes, et de mesalazine peuvent aider à réduire la gêne présentée par ces patientes. Des vaginoplasties de substitution trop longues peuvent exposer à ce type d'inflammation chronique généralement associée à des pertes muqueuses sévères et des saignements. Dans ces cas invalidants, une réduction chirurgicale secondaire de la vaginoplastie peut être indiquée.

Le groupe de Leeds [44] a rapporté des résultats à long terme décevants chez 14 filles pour lesquelles une génitoplastie avait été pratiquée pendant la petite enfance. Ceci souligne l'importance d'un suivi à long terme et remet en cause l'idée selon laquelle une correction totale de la malformation peut être réalisée par une opération unique et définitive pendant l'enfance. Bien que la simple ouverture d'un vagin en cas de sinus uro-génital bas puisse être raisonnablement combinée à la correction de la virilisation des organes génitaux externes pendant l'enfance, les auteurs pensent que dans certains cas il peut être judicieux de différer, après la puberté, la reconstruction définitive des formes intermédiaires ou hautes de sinus uro-génitaux.

Krege [45] a rapporté 9 cas sur 25 patients (36%) présentant des sténoses intra-vaginales et ont suggéré que la vaginoplastie ne soit pas réalisée pendant l'enfance mais seulement à l'adolescence.

Creighton [46] a également rapporté de mauvais résultats après ce type de chirurgie. Elle suggère que les cliniciens travaillant dans ce domaine devraient faire marche arrière et revoir leur pratique. La chirurgie ne serait pas toujours nécessaire. Un programme multicentrique sur les résultats à long terme devrait être mené afin d'obtenir des informations pour permettre aux cliniciens et aux parents de prendre la meilleure décision.

En revanche, d'autres auteurs [47] retrouvent des résultats fonctionnels, sociaux et psychologiques de la reconstruction vaginale tout à fait satisfaisants. Mulaikal [48] rapporte que sur 80 hyperplasies congénitales des surrénales, 40 ont un introitus satisfaisant et présentent des rapports hétérosexuels réguliers. 60% de ces patientes sexuellement actives sont fertiles.

6. Suivi psychologique

Si nécessaire, en liaison avec l'équipe médico-chirurgicale

Il doit assurer l'insertion dans la société, l'insertion socio professionnelle et la transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte [23].

La période de transition entre l'adolescence et l'âge adulte devra être préparée afin d'organiser le transfert des soins à un service d'endocrinologie adulte proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée impliquant des endocrinologues et gynécologues expérimentés.

- Information et éducation des patients et des parents

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

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

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

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

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

Il oriente les couples à risque (existence d'un cas dans la famille et/ou d'une mutation connue chez les parents) vers un centre de référence/compétence. Cette orientation est urgente en cas de projet ou de début de grossesse en vue d'une prise en charge rapide et adaptée.

VII. Le dépistage néonatal systématique

Il n'est pas encore mis en route au Maroc, en France, il est mis en place depuis 1995 par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), par dosage de la 17-hydroxyprogestérone sur papier buvard entre le 3e et le 5e jour de vie, permet le diagnostic des formes classiques de la maladie (dès le début de la deuxième semaine de vie), la détection préclinique du syndrome de perte de sel et dans certains cas la correction rapide d'un sexe erroné chez les filles très virilisées.

VIII. Diagnostic anténatal

1. Objectifs

Dépister les fœtus atteints de formes classiques.

Discuter le traitement anténatal en cas de fœtus féminin atteint d'une forme classique pour prévenir la virilisation.

Prévoir une prise en charge néonatale adaptée et précoce en cas de fœtus atteint d'une forme classique.

2. Professionnels impliqués

Pédiatre endocrinologue en charge du premier enfant atteint .

Endocrinologue adulte.

Généticien clinicien.

Cytogénéticien spécialisé, biologistes spécialisés (caryotype fœtal, biologie moléculaire). Psychologue ayant l'expérience du diagnostic anténatal .

Infirmier(ère).

Gynécologue-obstétricien.

3. Indications du diagnostic anténatal

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

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

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

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

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

Déterminer le sexe fœtal sur sang maternel (dans un laboratoire spécialisé), dès 6 semaines d'aménorrhée. Si le fœtus est féminin : possibilité de mettre en route un traitement par dexaméthasone en attendant la confirmation de l'atteinte du fœtus. Les deux parents doivent être informés des bénéfices/risques de ce traitement, des limites des connaissances sur ses éventuels effets secondaires à long terme, et de l'intérêt de suivre leur enfant, même non atteint, à long terme ; vers 11-12 SA, réaliser une ponction de trophoblaste pour caryotype et analyse moléculaire du gène

CYP21A2 ; en cas de fœtus atteint, le maintien du traitement doit être discuté avec le pédiatre endocrinologue, le gynécologue et le biologiste moléculaire du centre de référence/ compétence.

Si le fœtus est masculin, discuter une amniocentèse à 16 SA (analyse moléculaire du gène CYP21A2) pour faciliter la prise en charge néonatale en cas de nourrisson atteint.

CONCLUSION

L'HCS est une affection lourde et traumatisante aussi bien pour l'enfant que pour ses parents. Le défi du suivi est d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale, freiner les signes d'hyper androgénie, assurer un bon développement pubertaire et éviter les effets secondaires du traitement. Ce défi repose sur l'équilibre établi entre l'hyperstimulation androgénique et la freination par les corticoïdes. La présente étude a relevé un bon développement staturo pondéral chez les enfants atteints d'HCS, l'absence d'effets indésirables du traitement, mais la persistance des signes d'hyper androgénie malgré le traitement hormonal substitutif. Le suivi doit assurer également un équilibre psychologique permettant une bonne intégration dans la société de l'enfant sans retentissement sur la vie socio professionnelle de ses parents. Ce défi psychologique a été gagné chez presque tous les malades de notre série. La prise en charge chirurgicale a un objectif esthétique et fonctionnel et la majorité de nos patientes sont satisfaites des résultats de féminisation. L'handicap est retrouvé devant des diagnostics tardifs, un sexe d'élevage différent du caryotype, le refus des parents d'accepter la maladie, d'adhérer au traitement et de se présenter aux consultations, le coût des investigations hormonales, le coût des consultations et des déplacements au CHU. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire impliquant pédiatre, pédiatre endocrinologue, psychologue, chirurgien pédiatre, gynécologue et médecin généticien Suite à notre étude nous pensons qu'il est temps d'instaurer le dépistage néonatal systématique au Maroc ainsi que le diagnostic anténatal pour un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge médicale, chirurgicale et psychologique.

RESUMES

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) désigne un groupe de maladies autosomiques récessives, caractérisées par des défauts enzymatiques de la biosynthèse du cortisol et dont le déficit en 21 hydroxylase est le plus fréquent.

Le défi du suivi des patients atteints d'HCS est d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale, entre l'hyperstimulation androgénique et la freination thérapeutique par les corticoïdes. Ainsi que d'assurer une bonne qualité de vie en évaluant le retentissement psychologique en particulier si une intervention chirurgicale de féminisation a eu lieu.

L'objectif de notre étude est de rapporter l'expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, décrire le suivi de ces patients dans notre contexte depuis le diagnostic, en précisant leur croissance, leur morphotype, et les aspects psychologiques.

Nous avons mené une étude rétrospective recueillant tous les cas d'HCS répertoriés aux services de réanimation néonatale, de pédiatrie et de consultation d'endocrinologie pédiatrique, ainsi qu'au service de chirurgie pédiatrique entre 2009 et 2016.

Nous avons regroupé 26 observations d'hyperplasie congénitale des surrénales. Le suivi endocrinologique est assuré au rythme de 2 à 4 mois chez le nourrisson, de 3 à 6 mois chez l'enfant et l'adolescent. Les doses d'hydrocortisone sont adaptées en fonction de la croissance staturo pondérale, les signes d'hyperandrogénie et tension artérielle. Un retard staturo pondéral est constaté chez deux patients, 17 sont à la moyenne et 7 ont une croissance accélérée. Aucun effet secondaire au traitement n'a été rapporté. Les signes d'hyperandrogénie sont l'hypertrophie clitoridienne chez les filles non opérées. On a retrouvé aussi deux cas d'hirsutisme et de mélanodermie. La puberté est survenue chez deux patientes avec des cycles menstruels irréguliers et absence de développement des caractères sexuels secondaires. Les accidents de décompensation (insuffisance surrénalienne) sont survenus chez 84% de nos malades

à l'occasion d'une infection, d'un stress ou d'un arrêt brutal du traitement, à la moyenne de 1.15 fois par an nécessitant dans la plupart des cas une augmentation de la dose d'hydrocortisone. Seuls 19% des cas ont eu besoin d'une hospitalisation. Les filles qui ont subi une intervention chirurgicale de vaginoplastie sont de l'ordre de 9 avec des résultats satisfaisants à moyen terme. La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée entre 1 et 3 mois après la chirurgie, au moment et après la période pubertaire. Le suivi assure également l'évaluation de la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique et les conséquences scolaires de l'enfant et socioprofessionnelles des parents. Le suivi biologique nécessite l'ionogramme sanguin chaque 3 mois pour les nourrissons et chaque 6 mois pour les enfants. Le bilan hormonal est demandé une fois par an. La FSH/LH, l'Œstradiol, la Progestérone et l'Hormone antimüllérienne (garçon) ont été demandés chez 3 enfants en début de la puberté. Le bilan phosphocalcique est demandé chaque 5 ans. L'handicap est retrouvé devant des diagnostics tardifs, un sexe d'élevage différent du caryotype, le refus des parents d'accepter la maladie, d'adhérer au traitement et de se présenter aux consultations, le coût des investigations hormonales, le coût des consultations et des déplacements au CHU. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire impliquant pédiatre, pédiatre endocrinologue, psychologue, chirurgien pédiatre, gynécologue et médecin généticien. Suite à notre étude nous pensons qu'il est temps d'instaurer le dépistage néonatal systématique au Maroc ainsi que le diagnostic anténatal pour un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge médicale, chirurgicale et psychologique.

Congenital adrenal hyperplasia (HCS) refers to a group of autosomal recessive diseases, characterized by enzymatic defects in cortisol biosynthesis and the most common deficiency of 21 hydroxylase.

The challenge of monitoring patients with HCS is to ensure good growth in weight, between androgenic hyper stimulation and therapeutic braking by corticosteroids. As well as ensure a good quality of life by evaluating the psychological repercussions especially if a feminization surgery has occurred.

The objective of our study is to report the experience of the pediatric department of the CHU Hassan II of Fez, describe the follow-up of these patients in our context since the diagnosis, specifying their growth, their morphotype, and the psychological aspects.

We conducted a retrospective study of all cases of HCS in neonatal resuscitation, pediatric and pediatric endocrinology, and pediatric surgery between 2009 and 2016.

We collected 26 cases of congenital adrenal hyperplasia. The endocrinological follow-up is carried out at the rate of 2 to 4 months in the infant, from 3 to 6 months in the child and the adolescent. The doses of hydrocortisone are adjusted according to the growth weight, the signs of hyperandrogenism and blood pressure. Two patients were delayed in weight gain, 17 were average and 7 had accelerated growth. No side effects have been reported. Signs of hyperandrogenism are clitoral hypertrophy in non-operated girls. Two cases of hirsutism and melanoderma have also been found. Puberty occurred in two patients with irregular menstrual cycles and lack of development of secondary sexual characteristics. Decompensation (adrenal insufficiency) accidents occurred in 84% of our patients during an infection, a stress or a sudden cessation of treatment, at the average of 1.15 times per year requiring in most cases an increase in the dose of hydrocortisone. Only 19% of the cases required hospitalization. Girls who underwent vaginoplasty surgery are of the order of 9 with

satisfactory results in the medium term. Local post-surgical surveillance is reconciled between 1 and 3 months after surgery, at the time and after the pubertal period. Monitoring also assesses the quality of life, self-esteem, social relationships, psychological repercussions and the educational consequences of the child and socio-professional parents. Biological monitoring requires blood ionogram every 3 months for infants and every 6 months for children. The hormonal assessment is requested once a year. FSH / LH, oestradiol, progesterone and antimuller hormone (male) were requested in 3 children at the beginning of puberty. The phosphocalcic balance is requested every 5 years. Disability is found in late diagnoses, a different sex of the caryotype, parents' refusal to accept the disease, adherence to treatment and attendance, cost of hormonal investigations, cost of Consultations and travel to the CHU. A multidisciplinary approach is required, involving pediatrician, pediatric endocrinologist, psychologist, pediatrician surgeon, gynecologist and geneticist. Following our study, we believe that it is time to introduce systematic neonatal screening in Morocco as well as antenatal diagnosis for a diagnosis early and better medical, surgical and psychological care.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Haute Autorité de Santé. Avril 2011.
2. Association surrénales Les glandes surrénales asso.orpha.net/AGS/cgi-bin/les-glandes-surrenales février 2010.
3. F Netteratlas d'anatomie.
4. Antoine Lampron, Élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans l'expression aberrante du récepteur au peptide insulinotropique glucose-dépendant (GIP) dans les tumeurs du cortex de la glande surrénale. Thèse 4 octobre 2009 Université de Montréal.
5. D. Samara-Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale.
EMC ; endocrinologie-nutrition [10-015-B-20].
6. Morel Y, Bertrand J, Rappaport R. Disorders of hormonosynthesisIn: pediatric endocrinology 1993, 181-90
7. Morel Y,Miller W.L clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21hydroxylase deficiency. Advances in Human Genetics. 1991, 20
8. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia Bail. Clinical Obst and Gynec. 1997, 11 (2)
9. Pang S Congenital adrenal hyperplasia: evaluation updateEndocrinol. Clin.North. Am. 1998, 26 (4)
10. 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

11. 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)
12. G.L. Warne. votre enfant à une hyperplasie congénitale des surrénales département d'endocrinologie royal children'shospital ,australie (republié 2002)
13. Phyllis W. Speiser, M.D., and Perrin C. White, M.D.Congenital Adrenal HyperplasiaNEngl J Med 2003;349:776-88.
14. Stefan R. Bornstein, M.D Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency N Engl J Med 2009; 360:2328-39.
15. M.-B. Galand-Portier, F. Kuttenn Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par déficit partiel en 21-hydroxylase. EMC Endocrinologie-Nutrition [10-015-B-25] Doi : 10.1016/S1155-1941(07)44867-3
16. 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
17. Moran C. knochenhaner E.S, Aziz R. Non classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism.a reappraisal J endocrinol. Invest.1998; 21: 707-720
18. Cartigny- Maciejewsky M, Guilley N. Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21hydroxylase: expérience lilloise 1980-1996Arch.
Pediatr. 1999, 6 : 157-8
19. Forest M.G déficit enzymatique surrénaliens Rev. Prat. 1998,48
20. Kandmir N, Yordam N. Congenitaladrenal hyperplasia in Turkey acta pediatr, 1997, 86 (1)
21. P.Mouriquand, identités sexuelles dans les anomalies du développement génito sexuel : être visible ...Urologie pédiatrique Hôpital mère-enfants, université Claude Bernard, Lyon, France, Archives de Pédiatrie 2012 ;19 ;312-288

22. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Recommandations de bonne pratique - traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. 2003
23. Haute autorité de santé , hyperplasie congénitale par déficit en 21 hydroxylase, Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares ; Avril 2011
24. DAUMAS M ; LE DEFICIT CONGENITAL EN 21 HYDROXYLASE SUIVI CHEZ LA FEMME ADULTE A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE ; UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE 2012
25. Al-Bassam A, Gado A. Feminizing genital reconstruction: experience with 52 cases of ambiguous genitalia. Eur J Pediatr Surg, 2004. 14:172-178.
26. Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG, Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? J Urol, 1999;161:1588-1591, 1999.
27. Amor M, Parker KL, Globerman H, New MI, White PC. Mutation in the CYP21B gene (Ile172-Asn) causes steroid 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci USA, 1988; 85:1600-1604.
28. Phyllis W. Speiser, M.D., and Perrin C. White, M.D.Congenital Adrenal HyperplasiaNEngl J Med 2003;349:776-88.
29. Benkacem M, pseudopuberté précoce par bloc en 11 bêta hydroxylase, unité d'endocrinologie pédiatrique , hôpital d'enfant , université Mohamed V, Rabat, Maroc. SFE Angers 2015/ Annales d'endocrinologie (2015) 454-473.
30. Rabehi et all, HTA avec inclusions surrénaliennes intratesticulaires révélant une HCS par déficit en 11 β hydroxylase à l'âge adulte. CHU Alger, SFE Lyon 2014, Annales d'endocrinologie (2014) 414-421.

31. Lakhoua et all. Hyperandrogénie sévère persistante dans un bloc enzymatique en 11β hydroxylase : à propos d'un cas. Service de médecine interne A-endocrinologie. Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie SFE Paris 2013/ annales d'endocrinologie 74 (2013) 322-344.
32. Belkacem S, hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 3β-hydroxystéroïde_déshydrogénase, service d'endocrinologie CPMC, Alger, Algérie. SFE Angers 2015/ Annales d'endocrinologie (2015) 454-473
33. Auchus R J, Witchel S F, et al. (2010). "Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative." Int J Pediatr Endocrinol, 2010; 6-17.
34. Pinto-Primard G. Palak M Particularités des insuffisances surrénaliennes chez l'enfant ; Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition, Volume VI, n° 5, septembre-octobre 2002
35. 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)
36. Merke D.P., Bornstein S.R. Congenital adrenal hyperplasia Lancet 2005 ; 365 : 2125-2136
37. 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
38. Pinto G., Tardy V., Trivin C., Thalassinos C., Lortat-Jacob S., Nihoul-Fekete C. , et al.

Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management J. Clin. Endocrinol.Metab. 2003 ; 88 : 2624-2633

39. MURE P.Y PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES (HCS) CHEZ LA FILLE. SOCIETE FRANÇAISE D'UROLOGIE Prog Urol, 2003, 13, 1381-1391

40. Lee H, Kuo J, Chao Het al. Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency in chinese. J.clin. endocrinol. Metab. 2000,85 (2)

41. NILS KRONE, MD,WELLCOME TRUST CLINICIAN SCIENTIST FELLOW , WIEBKEARLT, MD, DSC, FRCP, PROFESSOR OF MEDICINE, MRC SENIOR CLINICAL FELLOW GENETICS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIABEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 23 (2009) 181–192

42. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 45: 75-82.

43. ALIZAI N.K., THOMAS D.F.M., LILFORD R.J., BATCHELOR A.G.G., JOHNSON N. : Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: What happens at puberty ? J. Urol., 1999 ; 161 : 1588-159

44. KREGE S., WALZ K.H., HAUFFA B.P., KÖRNER I., RÜBBEN H. : Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. BJU International, 2000 ; 86 : 253-259.

45. CREIGHTON S.: Surgery for intersex. Journal of the Royal Society of Medicine. 2001 ; 94 : 218-220.

46. VATES T.S., FLEMING P., LELESZI J.P., BARTHOLD J.S., GONZALES R., PERLMUTTER A.D.:Functional, social and psychosexual adjustment after vaginal reconstruction. J. Urol., 1999; 162: 182-187.

47. MULAIKAL R.M., MIGEON C.J., ROCK J.A. : Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N. Engl. J. Med., 1987; 316: 178-182.

48. JC Job, JL Chaussain, F Bargy, R Brauner, E Thibaud, F Kutten, C Fekete , patientes suivies et opérées à St-Vincent de Paul Necker

49. Charmandari, E., et al., Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(5): p. 2114-20.

50. Falhammar, H., et al., Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(1): p. 110-6.

51. Roche, E.F., et al., Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. 58(5): p. 589-96.

52. Sartorato, P., et al., Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intimamedia thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(3): p. 1015-8.

53. Sartorato, P., et al., Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intimamedia thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(3): p. 1015-8.

54. Reisch, N., et al., High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(5): p. 1665-70.