

L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE (A propos de 7 observations au CHU de DAKAR)

Par M. FALL, M. SARR*, H.S.SY, M. BA, A. OULD
CHEIKH, A. DIACK MBAYE, S. DIOUF et I. DIAGNE.

I - INTRODUCTION

L'hyperplasie surrénale congénitale est une affection génétique liée à un trouble de la biosynthèse du cortisol, qui se manifeste plus ou moins précocement chez l'enfant par une virilisation associée ou non à des troubles digestifs. Nous en rapportons 7 observations confirmées, colligées dans le service de Pédiatrie du CHU de Dakar (Professeur M. FALL).

II - PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'enfants suivis dans notre Service de 1980 à 1987 pour ambiguïté sexuelle ou virilisation précoce. Dans cette série nous n'avons sélectionné que les cas confirmés sur le plan endocrinologique après dosages hormonaux effectués à la Fondation de Recherche en Hormonologie de Paris (Docteur M. ROGER).

Pour chaque enfant nous avons fait :

- une étude auxologique complète ;
- une détermination de la maturation osseuse (par la méthode Greulich et Pyle) ;
- une étude génétique avec caryotype (Docteur S. GILGENKRANTZ) Cytogénétique - Nancy.
- un bilan biologique comportant entre autres des dosages endocriniens et un ionogramme sanguin ;
- chez les sujets présentant une ambiguïté sexuelle, la détermination clinique de l'imprégnation androgénique des organes génitaux externes a été faite à l'aide de la classification de Prader (10) (12) :

* (Travail du Service de Pédiatrie du CHU de Dakar : Professeur M. FALL)

- . type I : simple hypertrophie du clitoris, la fente vulvaire est normale ;
- . type II : hypertrophie du clitoris associée à une fusion postérieure des grandes lèvres, l'orifice urétral et l'orifice vaginal demeurant distincts ;
- . type III : hypertrophie importante du clitoris, fusion presque complète des grandes lèvres entourant un orifice unique qui débouche sur un sinus urogénital ;
- . type IV : verge plus ou moins développée recouverte d'un tablier préputial incomplet, fusion complète des bourrelets génitaux orifice urogénital unique et de petite taille à la base de la verge, aspect d'hypospade périnéal avec sinus urogénital bas ;
- . type V : verge bien développée avec prépuce circconférentiel complet et orifice urogénital à l'extrémité du gland, scrotum plat et vide, sinus urogénital haut.

III - NOS OBSERVATIONS

a - Cas n° 1 : L'enfant B.B. né le 08.10.80, consulté à l'âge de 3 ans pour virilisation précoce avec avance staturale. A l'examen la taille est de 115 cm (+ 5 D.S/âge) le poids : 24,200 kg (+ 1,5 DS/T), PC : 54 cm, l'âge statural est de 6 ans 3/12, et l'âge osseux est de 8 ans. Il présente en outre une morphologie athlétique avec une macrogénomitose et des érections fréquentes. La pilosité pubienne est au stade III de Tanner. La tension artérielle est de 11/6. Le reste de l'examen clinique est normal. Le caryotype est 46 XY masculin normal. Le bilan endocrinien révèle : 17 OH - Progesterone = 3ng/ml, Composé S = 120 ng/ml, Delta 4 - Androstène Dione = 18.5

ng/ml, DHA = 10,3 ng/ml, Testostérone = 1,7 ng/ml, Cortisol à 8H = 16 ng/dl, L'épreuve à la LHRH = absence de réponse FSH et LH.

Dans les urines : 17 CS : 5 mg/24h. 17 OH = 19mg/24h, THS = 12,5mcg/24H, Préganétriol = 2ng/24h.

Le diagnostic retenu est celui de Pseudopuberté précoce par hyperplasie surrénale congénitale due à un déficit en 11 B hydroxylase. Traitement : hydrocortisone à la dose de 20 mg/m²/j.

Evolution : à l'âge de 7 ans la taille est de 130 cm (+1,5/DS/âge) le poids de 46,5 kg (+3DS/T) pilosité pubienne au stade II et l'âge osseux est estimé à 12 ans. Il présente en outre une obésité avec retentissement psychologique important.

b - Cas n II, III, IV, V, VI et VII : les données cliniques et biologiques relatives à ces 6 enfants sont résumées respectivement dans les tableaux 1 et 2.

TABLEAU I :

Observations	Age	Ambiguïté sexuelle (Prader)	Autres signes cliniques	Parents	Fratrie	Traitement	Evolution	Age osseux	Caryotype
N°2	13 j né le 18.8.85	Type 4	Pds-2,400 T. 49cm Vomissement + Diarrhée intercurrente	Cousins germains	2 L'ainé est normal	Perfusion hydrocortisone + Syncortyl	Décès à 10 mois par deshydratation	Normal	46,XX féminin normal
N°3	2 ans 6/12 né le 27.11.87	Type 4	T. 89cm Pds-12,500 pilosité pubienne stade 2 RAS par ailleurs	non consanguins	5 dont 1 décédé à 8 mois	per os: Hydrocortisone + 9 alpha	Bonne sous surveillance	avancée 6 ans	46,XX féminin normal
N°4 (soeur du N° 3)	4 mois 6/12 née le 16.1.87	Type 3	T. 63cm P. 6,800 RAS par ailleurs	non consanguins	5 dont 1 décédé à 8 mois	per os Hydrocortisone + 9 alpha	Bonne sous surveillance	légèrement avancée 6 mois	46,XX féminin normal
N°5	3 j né le 18.2.86	Type 4	P. 2,600 T. 49cm Peau hyper pigmentée deshydratation par vomissement	cousins germains	5 dont 1 décès à J ₃	Perfusion Hydrocortisone IV + Syncortyl IM	Décès à 3 mois par deshydratation + collapsus	normal	46,XX féminin normal
N° 6	1 mois né le 12.10.87	Type 4	P.2,700 T.53cm vomissement +++ depuis la naissance deshydratation +	cousins germains	3	Perfusion Hydrocortisone + Syncortyl	Bonne sous surveillance	normal	46,XX féminin normal

TABLEAU I : (suite)

Observation	Age	Ambiguité sexuelle (Prader)	Autres signes cliniques	Parents	Fratrie	Traitement	Evolution	Age osseux	caryotype
N° 7	1 mois né le 7.12.87	Type 4	P.2,700 T.49cm Discrète mélanodermie deshydratation moyenne par vomissement	cousins germains	2 l'ainé est normal	Perfusion Hydrocortisone Syncortyl	Décès à 2mois 1/2 par deshy	normal	Autopsie ovaires et OGI féminins

TABLEAU II : EXAMENS BIOLOGIQUES :

Observation	17 OH Progestérone (ng/ml)	Estradiol (pg/ml)	Testostérone (ng/ml)	Delta 4 Androstène Dione (ng/ml)	D H A (ng/ml)	Composé S (ng/ml)	FSH	LH	Ionosanguin
2	150	25	1,4	1,50	0,80	-	-	-	Na = 117 K = 4,6
3	100	35	-	4,90	8,70	1,3	0,7	0,4	normal
4	150	15	-	1,40	1,50	1,0	0,6	0,5	normal
5	360	-	-	-	-	-	-	-	Na = 126 K = 5,6
6	71,0	20	1,3	2,10	0,60	-	-	-	Na = 123 K = 5,8
7	250 mg	-	-	-	-	-	-	-	Na = 120 K = 6,4

IV - COMMENTAIRES

1) - FREQUENCE :

Il se dégage de notre série, que le motif de consultation le plus fréquent est constitué par l'ambiguïté sexuelle. Celle-ci représente 0,38% de nos hospitalisations, 32 cas ayant été suivis dans notre Service de 1980 à 1987. Malgré cette faible fréquence dans nos consultations, la proportion des hyperplasies surrénales congénitales confirmées au sein des ambiguïtés sexuelles est relativement importante 6/32 soit 19 %. Cependant la fréquence réelle est probablement sous-estimée car la majorité des ambiguïtés n'a pu être explorée correctement ainsi que de nombreux cas de déshydratations graves mortelles observées chez le nouveau-né ou le jeune nourrisson.

Dans la littérature (7) (9), la fréquence de l'hyperplasie congénitale des surrénales est estimée de façon variable selon les pays : 1/67.000 naissances dans le Maryland, 1/5.000 à Zurich et 1/490 chez les Esquimaux.

2) - ETIOLOGIES :

Dans notre série, le diagnostic a été 6 fois sur 7 un déficit en 21-hydroxylase authentifiée par l'élévation significative de la 17-hydroxy-progesterone dans le sang, seul dans un cas il s'agissait d'un déficit en 11 B hydroxylase. Cette apparente prédominance du déficit en 21-hydroxylase corrobore les constatations relevées dans la littérature (9) (5), et JOB et coll. L'estiment à 90 % des blocs enzymatiques surrénaux (8), alors que le déficit en 11-hydroxylase ne représente que 3 à 7 % des cas (5). Les autres blocs enzymatiques incriminés dans la genèse de l'hyperplasie surrénale congénitale n'ont pas été retrouvée dans notre faible série ; il s'agit des déficits en 20 hydroxylase, en 20-22 Desmolase, en 3 Beta-ol-deshydrogenase et en 17-hydroxylase.

3) - ASPECTS CLINIQUES :

Dans notre série, la prédominance du sexe féminin est évidente (6/7), tous nos cas de bloc en 21-hydroxylase se présentent avec un tableau de pseudohermaphrodisme féminin confirmé par le caryotype ou la vérification anatomique. Seul le déficit en 11-hydroxylase est de sexe masculin. La symptomatologie présentée est variable :

- Le déficit en 11-hydroxylase se présente avec un tableau de pseudopuberté précoce par virilisation avec une avance staturale-pondérale et de la maturation osseuse ;

- Quant aux cas de déficit en 21-hydroxylase (cf. tableau 1 et 2) nous remarquons que :

. Dans 4 cas le tableau réalisé est celui d'une ambiguïté sexuelle de type 4 de la classification de Prader associée à un syndrome de perte de sel cliniquement manifeste. Cette forme à révélation néonatale entraîne une déshydratation grave par vomissement + diarrhée, avec dénutrition précoce. Il n'y a pas d'avance staturale-pondérale du fait de la dénutrition et la déshydratation prolongées.

. Dans 2 cas, le tableau est celui d'un pseudo-her-

maphrodisme féminin avec ambiguïté de types 3 et 4, et cliniquement sans syndrome de perte de sel mais avec une avance importante de la maturation osseuse. En réalité, la définition de la perte de sodium n'est pas clinique mais biologique et, ces enfants, apparemment non perdus de sel sont en fait potentiellement perdus comme en témoignerait l'activité rénine plasmatique (A.R.P.) élevée retrouvée dans 90% des cas et qui constitue le reflet d'une perte de sel infraclinique (11) (3).

Ainsi la quasi-totalité de nos déficits en 21-hydroxylase se présentent avec un état de masculinisation avancée de type 4 de Prader (5/6).

4) - EVOLUTION :

- Dans les formes avec perte de sel, si l'évolution à court terme a été favorable sous traitement comportant perfusion de soluté salin, glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, le pronostic à moyen terme est sombre 3 enfants sur 4 décèdent au bout de 2 à 3 mois dans un tableau de déshydratation avec collapsus, secondaire à un abandon ou une irrégularité thérapeutiques, ou une infection intercurrente.

- Dans les «formes virilisantes» (déficit 21-hydroxylase non perdus de sel et déficit en 11 hydroxylase), le pronostic vital n'est pas menacé mais la progression défavorable de la maturation osseuse malgré le traitement substitutif fait réserver le pronostic statural de ces enfants.

5) - ASPECTS GENETIQUES

Le déficit responsable de l'hyperplasie surrénale congénitale est transmis suivant le mode autosomique récessif.

- Dans le bloc en 21-hydroxylase l'expression clinique variable (avec ou sans perte de sel) est conditionnée par une pénétrance variable du gène déficitaire (5). L'étude de l'arbre généalogique dans notre série nous permet de remarquer que dans le groupe d'enfants présentant un déficit en 21-hydroxylase, on retrouve la notion de consanguinité dans 4 cas sur 6 avec parents cousins germains et dans 2 cas la notion de décès précoce d'un germain présentant un sexe ambigu. Dans nos pays, le taux élevé d'unions consanguines et l'endogamie constituent certainement un facteur favorisant important. Depuis les travaux de Dubont et coll. (4) qui mirent en évidence la liaison entre les gènes contrôlant la 21-hydroxylase et les antigènes d'histocompatibilité HLA, le typage HLA dans les familles d'enfants atteints a permis le dépistage des hétérozygotes et d'étudier la transmission du déficit enzymatique et l'expression clinique dans la famille - index. (1) (2) (8). Selon Simonin et Coll. (14) l'antigène B14 prédominerait dans la plupart des séries étudiées, et serait un élément de présomption dans le diagnostic des formes tardives. Ces données récentes ont ouvert des possibilités nouvelles pour le diagnostic anténatal par la détermination combinée du groupe HLA, du caryotype et du taux de 17-hydroprogesterone dans le liquide amniotique (6).

- Pour les autres déficits enzymatiques surrénaux, il

n'y a pas de liaison avec le système HLA. Cependant, le diagnostic anténatal du déficit en 11-hydroxylase est actuellement réalisé par le dosage du composé S. dans le liquide amniotique (13).

6) - PROBLEMES THERAPEUTIQUES :

En dehors d'un contexte aigu qui nécessite une réhydratation avec des solutés salins et une augmentation de la dose des corticoïdes, le traitement substitutif usuel repose sur l'association hydrocortisone (20mg/m²/j) et 9 alpha-fluorohydrocortisone (100mcg/m²/j) avec supplémentation sodée (1 à 2g/j). Outre la surveillance clinique du poids, de la taille, de la tension artérielle, et de la maturation osseuse, le contrôle biologique régulier et périodique est nécessaire pour guider l'adaptation du traitement et éviter les sur ou les sous-dosages (3) (7) (9) (5) :

. Dans le sang, on dosera le 17-hydroxyprogesterone, la testostérone et l'activité rénine plasmatique (A.R.P).

. A défaut, mais c'est moins fiable on aura recours aux

examens urinaires : 17 céstéroïdes et corticoïdes cétogéniques en C17.

Dans notre série, malgré la surveillance clinique, l'absence de contrôle biologique adéquat régulier ainsi que la disponibilité insuffisante de l'hydrocortisone et de la 9 alpha fluorohydrocortisone, expliquant toutes les difficultés d'adaptation du traitement en particulier chez les sujets avec syndrome de perte de sel. Cependant, si les cas rapportés dans cette série ont pu bénéficier d'une exploration hormonale adéquate, il n'en a pas toujours été de même pour la majorité des cas suspectés dans le passé : lorsque le diagnostic était posé sur la base d'arguments cliniques, radiologiques, et après laparotomie exploratrice, le traitement substitutif requis n'a pas été toujours possible en ambulatoire. Quant au traitement chirurgical des malformations génitales externes, il consiste en une clitoridoplastie avec périnéoplastie précoces (vers 2 ans), complétées par une retouche vaginale au moment de la puberté.

7) - CONCLUSION :

Au terme de cette étude, il n'est pas possible de déterminer la fréquence des hyperplasies surrénales congénitales dans nos régions, mais, notre expérience quotidienne nous apprend que cette anomalie serait plus fréquente qu'on ne le pense du fait du taux élevé de consanguinité dans certaines ethnies. Si l'orientation diagnostique est relativement facile, la précision diagnostique est par contre difficile dans nos régions car elle nécessite le recours aux dosages endocriniens, lesquels sont encore

obligatoires pour ajuster le traitement substitutif. Dans les premiers mois de la vie, le pronostic vital est conditionné par l'existence fréquente d'un syndrome de perte de sel. Chez l'enfant plus âgé ; les difficultés thérapeutiques doivent faire réserver le pronostic statural, et, dans nos cas la prise en charge tardive sur le plan chirurgical amène à poser secondairement le problème de l'identification sexuelle vécue aussi bien par l'enfant que par la famille.

RESUME

A propos de 7 observations confirmées et ayant bénéficié d'une étude endocrinienne et cytogénétique, les auteurs mettent en relief les principaux tableaux cliniques rencontrés et insistent sur les difficultés auxquelles ils sont confrontés dans la prise en charge de ces enfants.

Celles-ci sont dominées par :

- la disponibilité insuffisante des médicaments appropriés
- et l'absence d'examen complémentaires qui sont indispensables au contrôle biologique des enfants traités et à leur réajustement thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BOUE A., COUILLIN P., POMAREDE R., RAPPAPORT R., BOUE J. - Génétique du déficit en 21-Hydroxylase. Ann. Endocrinol (Paris) 1982, 43, 3-14.

2 - COLLE M., BATTIN J. - Déficit en 21-Hydroxylase. Expression Clinique de l'Hétérozygotie dans une famille. Arch. Franç. Pédiat. (Paris) 1984, 41, 483-485.

3 - M. DAVID, J. BERTRAND, I. KEMLIN, E. RENOULT, P. CHATELAIN, et R. FRANÇOIS - Conception actuelle du traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21-Hydroxylase. Méd. et Hyg. (Genève) 1984 n°42, 518-528.

4 - DUBONT B., OBERFIELD S.E., SMITH-WICK W.M.,

LEE T.D., LEVINE L.B.-- Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet*, 1977, 2, 1309-1312.

5 - FOREST M.G. - Problèmes des maladies de la surrénale chez le nouveau-né in *Médecine néonatale* (Ed. Masson) 1985 p. 911-948.

6 - FOREST M.G., BETUEL H., BOUE A., COUILLIN P. - Antenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase deficiency by steroid analysis in the amniotic fluid of mid pregnancy : comparison with HLA typing in 17 pregnancies at risk for C.A.H. *Prenat. Diagnosis*. 1981, 1, 197-208.

7 - R. FRANÇOIS, M. DAVID, R. RAPPAPORT et J. BERNARD. - Anomalies de l'hormonosynthèse surrénale. In : *Endocrinologie pédiatrique*. Doin Ed. 1982 p. 437-460.

8 - GUTAI J.P., KOWARSKI A.A., MIGEON C.J. - The detection of the heterozygous carrier for congenital virilizant adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 1977, 90, 924-929.

9 - J.C. JOB - Hyperplasies surrénales congénitales In : *Endocrinologie pédiatrique et croissance* Ed. Flammarion 1982 p. 221 - 231.

10 - JOB J.C. et P. CANLORBE. - Glandes sexuelles in :

Endocrinologie pédiatrique et croissance 1982. Ed. Flammarion (Paris) p. 221 - 231.

11 - KOSKIMIZU T. - Plasma renin activity and aldosterone concentration in : normal subjects and patients with salt losing type of congenital adrenal hyperplasia during infancy. *Clin. Endocrinol* 1979, 10 : 515-522.

12 - PRADER A. - Der genital befund beim pseudohermaphroditismus des kongenitalen adrenogenitalen syndroms. *Helvet paediat. Acta*, 1954, 9, 231.

13 - SCHUMERT Z., ROSENMAN A., LANDAU H., ROSLER A. - 11-deoxycortisol in amniotic fluid : prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 11B hydroxylase deficiency. *Clin. Endocrinol.* 1980, 12, 257-260.

14 - G. SIMONIN, C. PALIX, R. ROULIER, J. COIGNET. - Déficit en 21-Hydroxylase : forme néonatale révélatrice d'une forme tardive maternelle. *Ann. Pediatr. (Paris)* 1986, 33, n°5, 423-427.

15 - WERDER E.A., SIEBENMANN R.E., KNORR-MURSET G., ZIMMERMAN A., SIZONENKO P.C., THEINTZ P., GIRARD J., ZACHMANN M., PRADER A. - The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. A survey of patients born in 1960 to 1974. *Helvet Paediat. Acta*, 1980, 35, 5 - 11.