

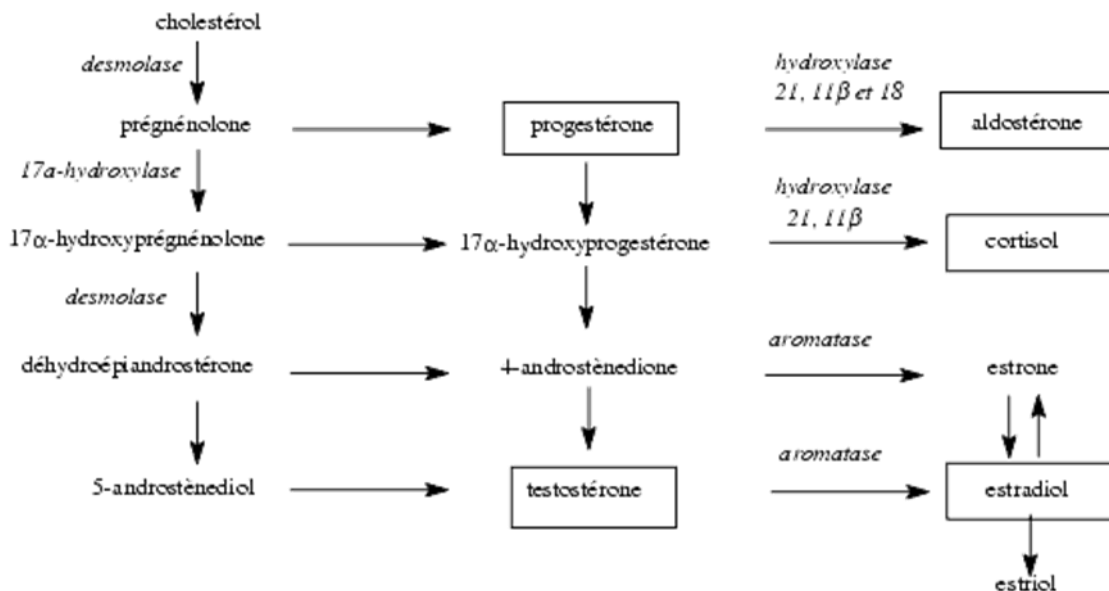
## Hyperplasie congénitale des surrénales

**L'ANOMALIE** : L'hyperplasie surrénale congénitale (HCS) est une erreur congénitale de métabolisme qui englobe les troubles de la stéroïdogénèse surrénale à transmission autosomique récessive. Ces troubles provoquent un déficit en cortisol et en aldostérone, qui produit, en raison d'un manque du mécanisme physiologique de rétroaction négative, l'augmentation de la production d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et, secondairement, une hyperstimulation du cortex surrénalien, motivant une élévation des stéroïdes qui précèdent la production enzymatique qui est bloquée et une élévation des androgènes surrénales.

Dans 90 à 95% des cas, l'HCS est causée par une mutation du gène CYP21A2 situé sur le chromosome 6p21.3 et codant pour une enzyme qui contrôle la production de cortisol et d'aldostérone. D'autres gènes sont moins fréquemment impliqués.

En fonction du déficit enzymatique, cinq formes cliniques sont connues d'HCS. La forme la plus fréquente et objective de ce dépistage est le Déficit en 21-hydroxylase qui représente 95% des cas.

### Synthèse des hormones stéroïdiennes



**L'INCIDENCE** : La prévalence de l'HCS est estimée à 1/10 000 et l'incidence annuelle varie de 1/5 000 à 1/15 000.

**LA MALADIE** : Cliniquement, elle se manifeste de trois manières différentes selon le degré d'insuffisance enzymatique :

1. Classique avec perte saline qui représente la forme la plus grave et la plus fréquente parmi les formes classiques (75% des personnes concernées). Elle se caractérise par un déficit en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.
2. Classique avec virilisation simple, qui est la forme modérée à sévère de la maladie.
3. Forme non classique ou d'apparition tardive, qui est la forme la plus bénigne de la maladie. Non dépistée lors du screening en période néonatale.

Dans la forme classique de l'HCS les filles présentent à la naissance des organes génitaux ambigus avec des degrés variables de virilisation. Elles possèdent un utérus normal mais un vagin anormalement implanté. Les organes génitaux externes des garçons sont normaux à la naissance (le pénis peut être parfois un peu trop développé). Les formes d'HCS avec perte de sel conduisent à des symptômes de détérioration progressive chez le nouveau-né, avec anorexie, manque de prise de poids, déshydratation et hypotension au cours des premières semaines de vie, pouvant être fatals. L'hypoglycémie, associée à une hyponatrémie sévère, peut affecter le développement neurologique de l'enfant.

**LE TRAITEMENT** : Un traitement hormonal de substitution à vie est nécessaire pour traiter l'insuffisance surrénalienne et diminuer les taux élevés d'androgènes. Ceci est essentiel pour permettre une croissance et une puberté normales. Le traitement de substitution inclut l'hydrocortisone (en tant que glucocorticoïde) et l'acétate 9-alpha-fludrocortisone (en remplacement des minéralocorticoïdes). Un suivi régulier par un spécialiste est important afin de contrôler le dosage et de le modifier si besoin. Une clitoroplastie, autrefois envisagée au cours de la première année de vie, est le plus souvent évitée par une réduction des androgènes via un traitement précoce. La vaginoplastie, initialement proposée au cours de la première année de vie, est actuellement souvent postposée jusqu'en fin de l'adolescence.

Les patients peuvent avoir une espérance de vie normale avec un traitement approprié. Un conseil génétique peut être proposé aux personnes atteintes lorsqu'elles veulent devenir parents.

**LE DÉPISTAGE** : Il est basé sur la détermination du taux de 17-OH-Progesterone sur papier buvard réalisé à  $\geq 48$ h de vie par immuno-essai.

Dans les cas positifs, le 17-OHP sérique doit être mesuré ultérieurement et s'il est anormalement élevé, le diagnostic est confirmé par une analyse génétique mettant en évidence l'anomalie du gène de la 21-hydroxylase en cause dans la majorité des cas.

Les nourrissons prématurés et les nourrissons atteints de maladies concomitantes, car ils sont soumis à un stress supplémentaire, ont tendance à avoir des niveaux plus élevés de 17-OHP que les nouveau-nés à terme et peuvent générer des résultats faussement positifs.

### **Les objectifs de la détection précoce des HCS sont :**

- 1- Identifier les formes classiques sévères, afin de mettre en place le plus tôt possible le traitement substitutif qui prévient la déshydratation sévère liée au syndrome de perte de sel, principale complication mortelle survenant généralement lors de la deuxième semaine de vie, et réduire ainsi la morbi-mortalité liée à cette maladie.
- 2- Détecter les formes virilisantes simples pour éviter l'hyperandrogénisation pendant l'enfance qui déterminera une petite taille finale.
- 3- Éviter une erreur d'attribution de sexe chez la fille, liée à la virilisation des organes génitaux externes à la naissance.

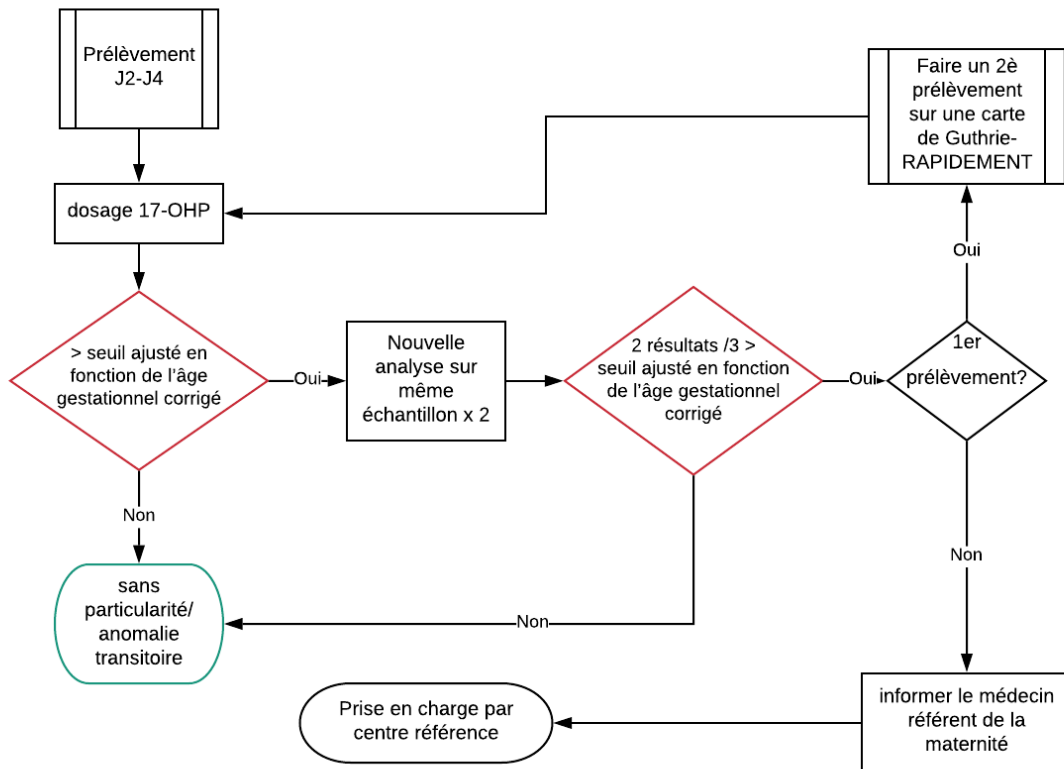
### **Les avantages du dépistage HCS montrent :**

- 1- L'amélioration de la survie. Dans les pays où il n'existe pas de dépistage néonatal des HCS, l'incidence décrite est plus élevée chez les filles que chez les garçons.
- 2- La prévention de l'hyponatrémie, qui à long terme produirait handicap mental et problèmes d'apprentissage.
- 3- La diminution du temps jusqu'à l'attribution correcte de sexe.

### **Précautions pour le dépistage :**

- 1- La période de latence de la maladie nécessite un temps de réponse rapide. Le programme de dépistage néonatal doit être conforme à des normes de qualité et optimiser le temps de réponse, afin que la détection des cas se produise à une semaine de vie (7-8 jours) pour que le programme soit effectif.  
  
Le résultat du contrôle doit être obtenu avant que l'enfant ait 10 jours de vie.
- 2- Points de coupure et % de faux positifs. La conformité des critères de qualité comprend l'établissement de points de cut-off propres à chaque laboratoire, établi par les semaines de gestation ce qui permet de réduire le nombre de faux-positifs et d'augmenter la valeur prédictive positive du test.

## Arbre décisionnel



Le seuil utilisé pour le cut-off est ajusté en fonction de l'âge gestationnel corrigé (tant lors du premier prélèvement que lors du prélèvement de contrôle). Un calcul préalable sur un grand nombre d'enfants testés permet de déterminer quels sont les taux de 17-OHP associés à une hyperplasie en fonction de l'âge de l'enfant (âge gestationnel).

Pour les prématurés :

- Pas d'analyse à JO pour l'hyperplasie quand âge gestationnel < 32 semaines
- Premier prélèvement à J2-J3
- Pour les prématurés « 32 et 37 semaines âge gestationnel » et/ou nouveau-nés de faible poids de naissance (<2000g) : refaire un prélèvement avant la sortie (entre J15 et J28)
- Pour les grands prématurés (≤32 semaines AG) et/ou nouveau-nés de très faible poids de naissance (<1.500g), refaire deux prélèvements : à J15 et à J28 ou avant la sortie.