

L'hyperplasie congénitale des surrénales

Syndrome adréno-génital

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur l'hyperplasie congénitale des surrénales. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que l'hyperplasie congénitale des surrénales ?

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une anomalie des glandes surrénales situées au-dessus des reins (*figure 1*) qui entraîne différents troubles en l'absence de traitement, notamment des perturbations de la croissance et de la puberté.

La fonction essentielle des glandes surrénales est de produire certaines hormones, sortes de messagers chimiques qui assurent la régulation de nombreuses fonctions de l'organisme, comme la croissance et le développement des organes sexuels.

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie héréditaire qui entraîne une production anormale des hormones par les glandes surrénales : **certaines hormones ne sont pas produites** en quantité suffisante alors que d'autres sont fabriquées en excès. Le terme « congénital » signifie que la maladie est présente dès la naissance.

En l'absence de traitement, cette maladie peut entraîner une déshydratation très dangereuse pour le nourrisson, des anomalies des organes génitaux constatées à la naissance chez les filles, ainsi que des troubles de la croissance et une puberté précoce.

Dépistée systématiquement chez tous les nouveau-nés pour ses formes les plus sévères,

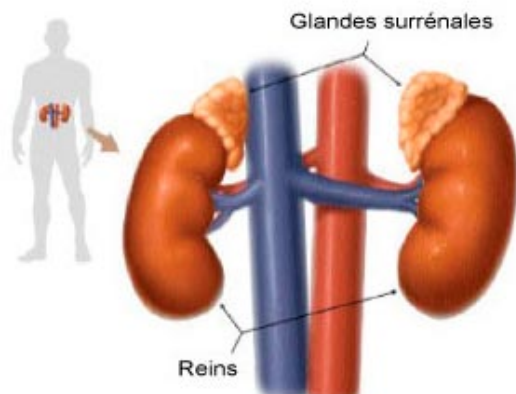


Figure 1

Localisation des glandes surrénales

(http://www.cc.nih.gov/cc/patient_education/pepubs/mngadrins.pdf)

l'hyperplasie congénitale des surrénales est aujourd'hui très bien prise en charge en France et les personnes atteintes peuvent vivre une vie normale, à condition de prendre régulièrement un traitement adapté selon les consignes du médecin spécialiste et d'être suivies régulièrement par lui.

● **Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?**

La prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) est d'une personne sur 15 000 environ pour l'une des formes de la maladie, dite « classique » (*voir plus loin*).

● **Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?**

Cette maladie atteint aussi bien les filles que les garçons. Cependant, seules les petites filles présentent éventuellement des signes visibles à la naissance (*voir plus loin*). Certaines populations sont plus touchées, comme les personnes d'origine juive ashkénaze, hispanique ou italienne.

● **Est-elle contagieuse ?**

Non, l'hyperplasie congénitale des surrénales n'est pas contagieuse.

● **Quelles en sont les manifestations ?**

Il existe plusieurs formes d'HCS, qui se manifestent de différentes façons et qui peuvent être présentes dès la naissance (anomalies des organes génitaux chez la petite fille), ou n'apparaître qu'après quelques jours de vie (déshydratation), ou bien plus tard dans l'enfance (troubles de la croissance, **puberté précoce**, **pilosité**), **l'adolescence ou l'âge adulte** (pilosité excessive, troubles des règles, diminution de la fertilité). Les formes les moins sévères peuvent même passer inaperçues. Aujourd'hui, la maladie étant dépistée chez tous les nouveau-nés pour ses formes les plus sévères (forme classique), le traitement est instauré suffisamment tôt pour que les enfants atteints ne développent pas de complications graves. Un traitement pendant la grossesse peut éviter les anomalies des organes génitaux chez les petites filles.

Forme « virilisante pure » (sans perte de sel)

Cette forme est visible à la naissance uniquement chez les petites filles, qui présentent des anomalies des organes génitaux externes. Le clitoris est pratiquement toujours trop développé (hypertrophie du clitoris). Il est parfois aussi développé que le pénis d'un petit garçon. De plus, les deux grandes lèvres peuvent ressembler à des bourses, partiellement fusionnées, avec un excès de peau leur donnant un aspect plissé et pigmenté. Elles cachent parfois l'entrée du vagin dont le développement est souvent incomplet. Ces modifications peuvent être plus ou moins visibles selon les cas. Ce phénomène est appelé « virilisation ». Dans certains cas, la virilisation est tellement importante que la petite fille est considérée à tort comme un petit garçon. Cependant, les organes génitaux internes (utérus et ovaires) sont normaux.

Chez les petits garçons, en revanche, les organes génitaux sont normaux à la naissance (le pénis peut être parfois un peu trop développé).

En l'absence de traitement, les garçons et les filles atteints grandissent très vite dans l'en-

fance. Chez les filles comme chez les garçons, les premiers signes de la puberté apparaissent très tôt, parfois dès l'âge de deux ou trois ans dans les cas sévères. Ces signes comprennent principalement au début, le développement de la pilosité du pubis, des aisselles et du reste du corps, l'augmentation de la taille du pénis (ou du clitoris) et un changement de tonalité de la voix chez les petits garçons. Le développement des seins chez la fille et des testicules chez le garçon se produit ensuite. Cette puberté précoce entraîne, en l'absence d'un traitement spécifique, un arrêt prématuré de la croissance. Les personnes atteintes seront finalement des adultes relativement plus petits que la moyenne.

Forme classique avec perte de sel

Pour les garçons comme pour les filles, les symptômes sont les mêmes que dans la forme virilisante pure (anomalies des organes génitaux externes chez la petite fille et mais pas chez le petit garçon). Cependant, cette forme de la maladie s'accompagne d'épisodes de déshydratation qui peuvent survenir à tout âge dans les deux sexes. Ils peuvent être très sévères, surtout dans le premier mois de vie. Il s'agit donc d'une forme plus sévère pouvant mettre la vie des enfants en danger.

La déshydratation est souvent constatée au cours de la 3^e semaine de vie, car le nourrisson commence à perdre du poids. Une « perte de sel » accompagne cette déshydratation : elle correspond à la baisse du taux de sodium dans le sang (hyponatrémie). La tension artérielle est alors très basse (hypotension) et des nausées et des vomissements peuvent survenir. C'est ce qu'on appelle une crise d'insuffisance surrénale aiguë. Cet état de choc grave peut causer la mort ; un traitement d'urgence est nécessaire pour sauver la vie du bébé. Le taux de sucre (glucose) dans le sang peut lui aussi diminuer fortement (hypoglycémie), ce qui entraîne malaises et somnolences pouvant évoluer vers une perte de connaissance en l'absence de traitement.

Aujourd'hui, il existe un traitement préventif et curatif efficace du syndrome de perte de sel.

Forme non classique ou cryptique (c'est-à-dire cachée)

Cette forme est beaucoup plus fréquente. Elle peut se manifester dans l'enfance par une pilosité au niveau du pubis, une accélération de la croissance, et chez le garçon par une augmentation de la taille de la verge. Souvent, elle n'apparaît qu'à l'adolescence avec une pilosité excessive (hirsutisme), des règles irrégulières, et plus tard, des difficultés à avoir des enfants (troubles de la fertilité). Cette forme peut passer totalement inaperçue, à moins qu'un scanner de l'abdomen ne soit réalisé, qui montrera une augmentation de la taille des glandes surrénales.

Autres formes rares d'hyperplasie congénitale des surrénales

D'autres formes plus rares d'HCS peuvent se manifester par une augmentation de la pression artérielle (hypertension), sans perte de sel, avec ou sans virilisation selon l'enzyme dont la diminution est à l'origine de la maladie (*voir plus loin*).

● A quoi est-elle due ?

Le terme « hyperplasie » signifie « développement excessif ». L'HCS correspond donc au développement excessif des glandes surrénales. Les glandes surrénales, parfois appelées simplement « surrénales », sont de petits organes de la taille d'une noix, situés juste au-dessus des reins (*figure 1*). Ces glandes produisent normalement différentes hormones, sortes de messagers sécrétés dans le sang et agissant sur tout l'organisme.

Les surrénales produisent trois types d'hormones :

- le cortisol (hormones glucocorticoïdes)
- l'aldostérone ou hormone de rétention du sel (hormone minéralocorticoïde)
- les androgènes (qui sont les hormones mâles et qui sont fabriquées aussi bien chez les garçons que chez les filles).

Ces trois hormones sont fabriquées à partir de la même « matière première », le cholestérol.

La fabrication de ces hormones est contrôlée par des gènes. L'HCS est due à une anomalie héréditaire (mutation) de l'un des cinq gènes nécessaires pour produire les hormones surrénales. Dans plus de 90 % des cas, il s'agit d'une anomalie du gène de la 21-hydroxylase (21-OH), une enzyme qui commande la fabrication de l'aldostérone et du cortisol, la production d'androgènes étant contrôlée par un autre gène.

Or, les glandes surrénales sont contrôlées par un régulateur central, situé dans le cerveau : l'hypophyse. Il s'agit de la glande « maîtresse », qui contrôle les glandes surrénales tout comme le chef d'orchestre dirige les musiciens. Lorsque les surrénales ne produisent pas en quantité suffisante leur hormone principale, le cortisol, l'hypophyse leur envoie l'ordre de redoubler d'effort par le biais d'une autre hormone : l'ACTH. Les glandes vont alors progressivement augmenter de volume : c'est l'hyperplasie des surrénales.

Les trois formes les plus courantes de la maladie dépendent du défaut de fonctionnement de la 21-OH (figure 2) :

- Dans la forme classique, avec perte de sel, la 21-OH ne fonctionne pas du tout : la production du cortisol et de l'aldostérone est nulle.
- Dans la forme classique virilisante pure, sans perte de sel, la 21-OH fonctionne très peu : la production d'aldostérone est normale, mais celle de cortisol est nulle.
- Dans la forme non classique, la 21-OH fonctionne un peu plus : la production d'aldostérone et de cortisol est normale, le plus souvent, au prix d'efforts importants de l'hypophyse et des surrénales.

La production d'androgènes surrénales est toujours augmentée, car il existe un excès de

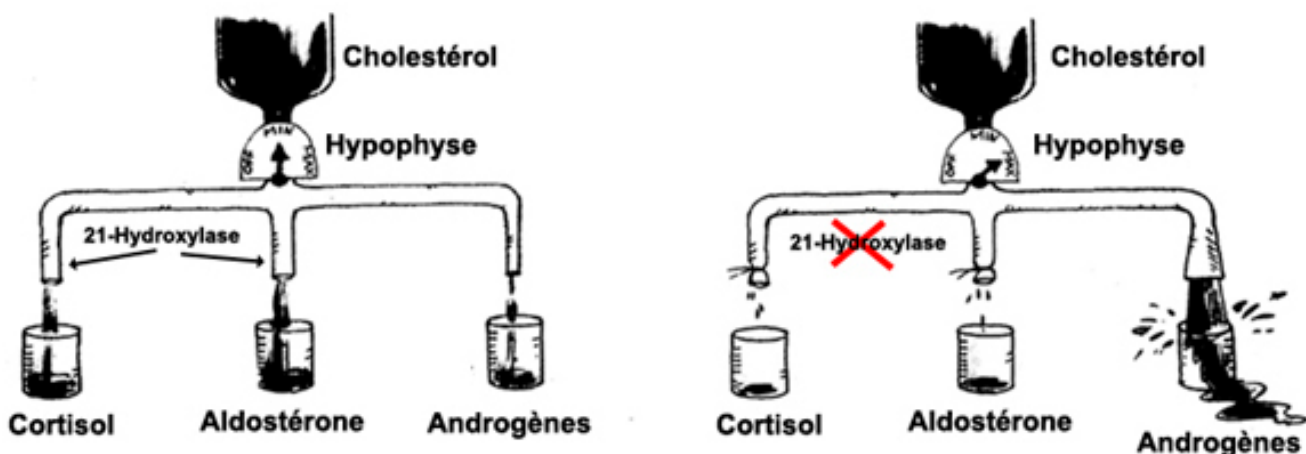


Figure 2

Anomalies de production des hormones en cas de déficit en 21-hydroxylase. Sur cette figure, la « matière première » (le cholestérol) est représentée par de l'eau dans un réservoir. Dans les glandes surrénales normales (à gauche), le cholestérol est transformé par différents composés, appelés enzymes, en cortisol, en aldostérone, et en androgènes. La 21-hydroxylase permet de fabriquer le cortisol et l'aldostérone, tandis que les androgènes sont produits par une autre enzyme.

D'après « Votre enfant a une hyperplasie congénitale des surrénales », de G.L. Warne, illustré par Jocelyn Bell

« matière première » qui va être utilisé pour les fabriquer. En effet, les efforts de l'hypophyse pour augmenter la production de cortisol entraînent une surproduction du cholestérol qui, se trouvant en excès, provoque une augmentation des androgènes.

Autres cas

Outre la 21-hydroxylase, il y a de nombreuses substances qui permettent de transformer le cholestérol en hormones. Ainsi, chez 10 % des cas d'HCS, l'enzyme déficiente n'est pas la 21-hydroxylase, mais une autre enzyme intervenant dans la production des hormones surrénaliennes et qui est contrôlée par un autre gène.

Dans 5 % des cas, c'est un déficit de l'enzyme appelée 11-hydroxylase qui est responsable de la maladie. Cette forme de HCS est rarement accompagnée d'une perte de sel mais il existe souvent une hypertension artérielle. Enfin, les cas restants, très rares, peuvent être liés à un déficit en 3-bêta-hydroxystéroïdedéshydrogénase caractérisé par une production diminuée des trois types d'hormones, y compris les androgènes (il n'y a donc pas de « virilisation » des petites filles). Le déficit en 17 alpha-hydroxylase, encore plus rare, se caractérise quant à lui par une diminution de la sécrétion des androgènes et par une hypertension artérielle accompagnée d'une baisse du taux de potassium dans le sang.

● Comment expliquer les symptômes ?

Dans la forme classique avec perte de sel, les surrénales ne produisent pas assez de cortisol ni d'aldostérone et produisent, en revanche, trop d'androgènes. Dans la forme classique virilisante pure, sans perte de sel, les surrénales ne produisent pas assez de cortisol et fabriquent trop d'androgènes. Dans la forme non classique, les surrénales produisent trop d'androgènes. Ces différents dérèglements hormonaux expliquent les symptômes observés chez la plupart des malades en l'absence de traitement.

Cortisol

Le cortisol a un rôle très important dans la protection de l'organisme contre les effets des maladies (grippe, gastro-entérite, fièvre...) et des stress physiques (fracture, chirurgie, choc émotionnel...). C'est une hormone qui réduit l'inflammation. Le cortisol sert aussi à maintenir un taux de sucre (glucose) normal dans le sang, le glucose étant le principal « carburant » de l'organisme et notamment du cerveau. Le cortisol permet également aux vaisseaux sanguins de se contracter normalement et donc de maintenir la pression sanguine.

Normalement, la sécrétion de cortisol varie au cours de la journée. Elle est minimale, par exemple, entre minuit et 5 heures du matin.

Un taux de cortisol insuffisant peut mener à un état de choc grave et au décès en cas de survenue d'une autre maladie par exemple, si un traitement de substitution n'est pas mis en place ou n'est pas bien adapté.

Aldostérone

L'aldostérone sert à contrôler la quantité de sel (c'est-à-dire de sodium) et d'eau dans l'organisme. Pour ce faire, l'aldostérone agit essentiellement au niveau des reins et régule l'élimination du sodium et du potassium dans les urines. En effet, l'équilibre entre le taux de potassium et de sodium dans le sang détermine la régulation de la pression artérielle (c'est-à-dire en quelque sorte le volume du sang qui circule dans les vaisseaux - volume sanguin). L'aldostérone envoie des messages aux reins et leur indique quelle quantité de sodium ils doivent retenir, et quelle quantité de potassium ils doivent éliminer dans les uri-

nes. Le sodium retenu dans le sang entraîne une rétention d'eau, ce qui a pour conséquence l'augmentation du volume sanguin et donc l'augmentation de la pression artérielle.

En cas de pertes importantes d'eau, c'est le cas par exemple en cas de diarrhée ou de vomissements à répétition, un organisme sain augmente la fabrication d'aldostérone pour augmenter la rétention du sodium et donc de l'eau et empêcher la déshydratation. Les glandes surrénales sécrètent alors de l'aldostérone de façon plus importante. Or, en cas d'HCS, l'organisme n'est pas capable d'augmenter la rétention du sodium, qui est éliminé dans les urines (perte de sel). Le potassium, quant à lui, est conservé et atteint une concentration trop importante dans le sang. Or, le potassium sert à maintenir la régularité du rythme cardiaque. L'élévation du taux de potassium (hyperkaliémie) peut mener à une irrégularité des battements du cœur (arythmie) et éventuellement à l'arrêt cardiaque. Associée à la déshydratation, l'arythmie est particulièrement dangereuse pour les nourrissons.

Dans le cas des formes d'HCS sans perte de sel, l'aldostérone est produite normalement ou presque.

Dans les formes plus rares d'HCS où d'autres enzymes sont impliqués, d'autres substances sont produites par les glandes surrénales, ce qui pourrait expliquer l'hypertension artérielle.

Androgènes

Les androgènes sont des hormones sexuelles « mâles », qui jouent notamment un rôle dans le développement des organes génitaux. Ils sont présents chez toutes les filles (qui produisent en effet une petite quantité d'hormones mâles) et les garçons, mais en quantité bien plus importante chez ces derniers. Produits par les surrénales, les androgènes sont également sécrétés par les testicules ou les ovaires. Chez les fœtus mâles, les androgènes permettent le développement des organes génitaux durant les premières semaines de vie fœtale. Chez les fœtus de sexe féminin atteints d'HCS, l'excès d'androgènes cause une virilisation de l'apparence des organes génitaux, c'est-à-dire qu'il force les organes génitaux des filles à se développer dans le sens masculin. De plus, le taux élevé d'androgènes durant l'enfance peut mener à une croissance trop rapide en bas âge et à un arrêt prématuré de la croissance ensuite. Ce sont aussi les androgènes en excès qui déclenchent la puberté trop tôt et les différentes transformations physiques dès le jeune âge, comme l'excès de pilosité, l'acné, etc.

● Quelle est son évolution ?

En l'absence de traitement, les signes de virilisation des petites filles s'accroissent jusqu'à l'âge adulte. De plus, le syndrome de perte de sel ne se régulant pas de lui-même, il pourrait, sans traitement, mettre la vie de l'enfant en danger à plusieurs reprises, et notamment lors d'une maladie banale (grippe, otite ou autre). Cependant, ces cas sont heureusement devenus plus rares en France grâce au dépistage et au traitement précoce de la maladie.

Le diagnostic

● Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ? Comment fait-on le diagnostic ?

En France, l'HCS dans ses formes classiques (avec perte de sel et virilisante pure) fait l'objet d'un dépistage systématique à la naissance depuis 1996.

En pratique, tous les enfants qui naissent en France subissent un prélèvement de quelques gouttes de sang par une simple piqûre au talon au 3^e jour de vie pour dépister plusieurs maladies (dont l'HCS). Cependant, le diagnostic d'HCS peut être suspecté dès la naissance chez certaines petites filles qui présentent une anomalie évidente des organes génitaux externes.

Le dépistage se fait en mesurant le taux de 17-hydroxy-progesterone (17-OHP) dans le sang (figure 3).

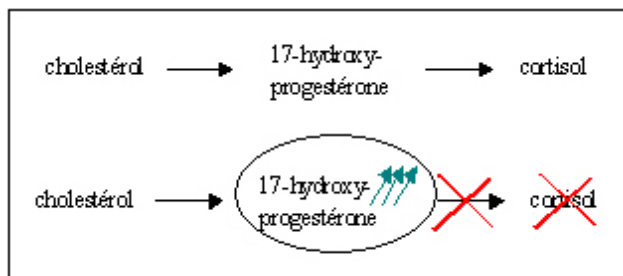


Figure 3
Normalement, le cholestérol est transformé en cortisol en passant par plusieurs intermédiaires, dont un composé appelé 17-hydroxy-progesterone. En cas d'HCS, la 17-hydroxy-progesterone n'est plus transformée en cortisol, et sa quantité augmente de façon importante dans le sang. Le test de dépistage mesure donc le taux de 17-hydroxy-progesterone dans le sang.

Si le taux sanguin de 17-hydroxy-progesterone est anormalement élevé, le diagnostic d'HCS est fortement suspecté. Il peut être confirmé par analyse génétique (à partir d'une prise de sang), mettant en évidence l'anomalie du gène de la 21-hydroxylase, en cause dans la majorité des cas. Le test de dépistage permet de faire le diagnostic avant que n'apparaissent les signes dangereux de la maladie, tels que la déshydratation. Dans une minorité de cas, d'autres gènes sont en cause et peuvent être recherchés en cas d'absence d'anomalie du gène de la 21-hydroxylase, si le médecin suspecte tout de même la présence d'une HCS.

Le diagnostic de la forme non classique peut être effectué en mesurant le taux de 17-OHP dans le sang après administration intraveineuse ou intramusculaire d'un médicament (ACTH 1-24) (test au synacthène immédiat). Les taux de 17-OHP seront beaucoup plus élevés après l'injection d'ACTH 1-24 chez les personnes atteintes d'HCS que chez des personnes non atteintes.

● En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Le dosage de la 17-OHP permet de faire le diagnostic de la maladie dans les cas les plus fréquents, c'est à dire dans les déficits en 21-hydroxylase. Parfois, en cas d'anomalies génitales à la naissance, il n'est pas évident pour les médecins de déterminer si l'enfant est de sexe féminin ou masculin. Une étude de ses chromosomes (par prise de sang) et une échographie visant à détecter la présence d'ovaires et d'utérus normaux peuvent être effectuées.

● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

L'HCS peut être confondue avec d'autres causes d'anomalies du développement sexuel chez la petite fille, ainsi qu'avec d'autres causes de puberté précoce.

En cas de crise d'insuffisance surrénalienne, les symptômes sont proches de ceux d'une gastro-entérite, pouvant entraîner également une déshydratation rapide avec vomissements chez le nourrisson. Mais grâce au dépistage systématique, la maladie est généralement identifiée avant qu'une crise de déshydratation ne survienne.

Chez l'adolescent ou l'adulte ayant une forme non classique de la maladie, l'HCS peut être

confondue avec une tumeur de l'ovaire ou des glandes surrénales, produisant des androgènes en excès. Des causes plus fréquentes d'infertilité ou d'absence de règles doivent également être écartées.

Des examens supplémentaires (analyses de sang, d'urines, échographie ou image par résonance magnétique : IRM, scanner) permettent de distinguer entre elles les différentes affections possibles.

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Toutes les formes d'HCS se transmettent de la même manière, sur le mode autosomique récessif. Le terme « autosomique » signifie que le gène en cause dans la maladie n'est pas situé sur les chromosomes sexuels, les chromosomes X et Y, mais sur l'un des autres chromosomes, appelés « autosomes ».

Chaque individu possède deux exemplaires de chaque gène, l'un provenant du père, l'autre de la mère. La transmission « récessive » signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux (*figure 4*). Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints.

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint d'HCS est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

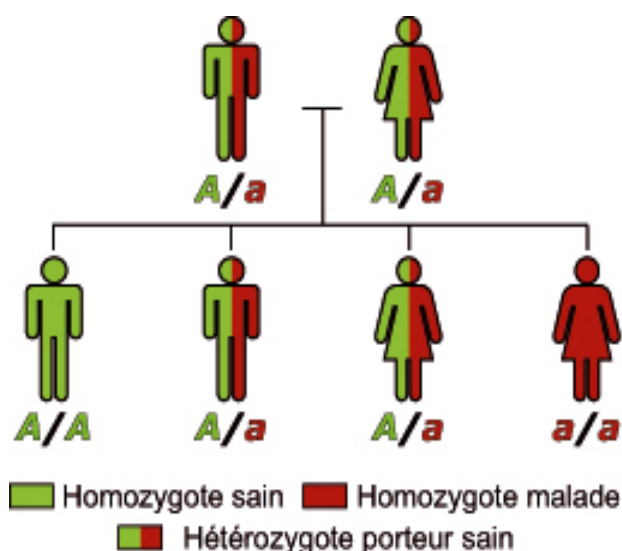


Figure 4

Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes). Dans plus de 90% des cas, le gène muté est celui qui commande la fabrication de la 21-hydroxylase.

L'enfant a/a a hérité des deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint d'HCS (on dit qu'il est homozygote). Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté (comme leurs parents) et risquent de le transmettre à leur descendance.

L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

● Peut-on prévenir la maladie avant qu'elle ne se déclare ? Un diagnostic prénatal est-il possible ?

Les parents d'un enfant atteint peuvent consulter un généticien s'ils ont le projet d'une nouvelle grossesse, afin de préciser le risque d'avoir un autre enfant atteint de HCS et les conditions dans lesquelles peut être fait un diagnostic chez l'enfant à naître.

Aujourd'hui, un traitement peut être instauré chez la mère dès le début de la grossesse (avant la 6^e semaine de grossesse) pour éviter la virilisation des organes génitaux externes chez les petites filles atteintes. Il s'agit d'un traitement par la dexaméthasone (comprimés répartis en 3 prises par jour jusqu'à l'accouchement) qui empêche la production excessive des hormones mâles, les androgènes. De ce fait, il est important d'avertir son endocrinologue dès que la grossesse est confirmée.

En fait, le traitement prénatal n'est utile que si le fœtus est atteint et de sexe féminin, car les androgènes en excès n'ont pas de conséquences sur les petits garçons. Ainsi, il est utile de déterminer rapidement le sexe du fœtus. Cela peut se faire par prise de sang chez la mère, avec un résultat donné sous 48 heures, dès la 4^e semaine de grossesse. Le traitement n'est proposé que si le fœtus est une fille. Par sécurité, une deuxième prise de sang pour confirmer le sexe de l'enfant sera réalisée vers la 10^e semaine de grossesse. Un diagnostic prénatal peut être réalisé pour déterminer si le fœtus est atteint ou pas. Le traitement n'est alors poursuivi que si la future petite fille est atteinte d'HCS. Le diagnostic prénatal consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie à l'aide d'un prélèvement des villosités chorales ou d'une amniocentèse.

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide qui entoure le fœtus (liquide amniotique). Le prélèvement se fait à l'aide d'une seringue sous contrôle échographique. Cet examen est proposé vers la 15^e semaine d'aménorrhée (la date d'aménorrhée correspond à la date des dernières règles).

Le prélèvement des villosités chorales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 12^e semaine d'aménorrhée.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter auparavant en consultation.

Après l'accouchement, la mère doit diminuer les doses de dexaméthasone progressivement pour éviter de perturber son organisme. Par ailleurs, ce traitement peut avoir des effets indésirables chez la mère, entraînant notamment une prise de poids importante, des changements d'humeur et une élévation de la pression artérielle. Une surveillance spécialisée est nécessaire pour limiter ses effets secondaires.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas de traitement qui permet de guérir l'HCS. Cependant, un traitement hormonal dit « de substitution » permet d'apporter au malade les hormones manquantes (cortisol et aldostérone le plus souvent) et de freiner la production des hormones fabriquées en excès (androgènes). Tous les enfants atteints d'HCS, y compris les garçons, doivent être traités,

même s'ils n'ont qu'une forme virilisante pure (sans syndrome de perte de sel). Ce traitement hormonal est en effet indispensable pour équilibrer le fonctionnement des glandes surrénales, et donc de l'organisme, et prévenir les manifestations tardives de la maladie, notamment la puberté précoce avec arrêt précoce de la croissance.

Ce traitement doit être pris à vie, puisque l'anomalie génétique à l'origine de la maladie persiste toute la vie. Grâce au dépistage systématique des formes classiques, il est désormais instauré dès les premiers jours de vie, ce qui permet d'éviter les épisodes graves de déshydratation.

Le traitement dépend de l'importance des déficits hormonaux et est adapté à chaque enfant. Le plus souvent, il se compose d'hydrocortisone (destinée à remplacer le manque de cortisol) et de fludrocortisone (destinée à remplacer le manque d'aldostérone). Du sel (chlorure de sodium) est souvent ajouté à ces deux hormones dans la petite enfance jusqu'à deux ans pour compenser au mieux les pertes de sels responsables des graves déshydratations.

En cas de puberté précoce, un traitement très efficace utilise des produits de synthèse qui miment une hormone produite par l'hypothalamus (des analogues de la LHRH). Ce traitement bloque la production d'hormones par les ovaires et les testicules. Il permet au bout de 6 mois de stabiliser le développement des caractères sexuels (pilosité, développement des seins chez les fillettes et des testicules chez les petits garçons). Ce traitement permet également de ralentir la maturation des os chez ces jeunes enfants, afin de prolonger la durée de leur croissance.

Dans les formes « non classiques » d'HCS, le traitement utilisé habituellement pour traiter une pilosité excessive (l'hirsutisme) semble efficace. Il fait appel à des substances anti-androgènes (anti-hormones masculines). Il évite d'avoir recours à un traitement chronique par des glucocorticoïdes.

De manière générale, le traitement répond à trois grands principes :

Il est adapté à chaque malade

Le médecin endocrinologue ajuste les doses régulièrement en fonction des analyses de sang effectuées au moins une fois par trimestre lorsque l'enfant est petit. La surveillance de la taille, du poids, de la tension artérielle et des signes éventuels de puberté est également primordiale. Bien évidemment, les doses sont adaptées au fur et à mesure que l'enfant grandit et qu'il atteint l'âge adulte.

Il est pris quotidiennement et varie en fonction des périodes.

Le médecin définit les horaires et le nombre de prises quotidiennes (2 ou 3 fois par jour généralement). Normalement, lors d'une maladie (gastro-entérite, grippe, varicelle...), le corps se protège en sécrétant plus de cortisol, ce qui permet de maintenir le taux de sucre et la pression sanguine dans l'organisme. Ainsi, en cas de maladie, il sera nécessaire d'augmenter les doses du traitement. Le médecin ajustera le traitement particulièrement en cas de fièvre, de vomissements ou de diarrhées.

Il est poursuivi toute la vie.

● Quelles sont les autres traitements possibles ?

Pour corriger les anomalies génitales des petites filles atteintes d'HCS, une opération chirurgicale peut être proposée. Elle permet de réduire la taille du clitoris (réduction clitoridienne) et de reconstituer un orifice vaginal distinct lorsque celui-ci n'est pas complet (vaginoplastie). Ce traitement chirurgical est généralement effectué dans la première an-

née de vie. Une deuxième intervention chirurgicale peut être nécessaire au moment de la puberté.

● **Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels sont les risques ?**

Prescrit dès les premières semaines de la vie, le traitement doit permettre d'avoir une croissance, une puberté et une vie normales et d'éviter les accidents graves de déshydratation.

Le suivi médical régulier des enfants, puis des adultes permet d'adapter les doses d'hormones et de maintenir un bon équilibre.

Des doses insuffisantes peuvent entraîner l'apparition progressive de signes liés à un excès d'androgènes, comme une infertilité chez les filles et chez les garçons ou, de manière brutale, une insuffisance surrénale aiguë. Cette dernière se manifeste par une déshydratation sévère avec hypoglycémie, qui est grave et potentiellement mortelle ; elle nécessite une consultation rapide aux urgences.

Inversement, un traitement donné à des doses trop élevées peut provoquer un ralentissement de la croissance, un surpoids, une déminéralisation des os (ostéoporose), une hypertension artérielle.

Avec un traitement bien adapté, les femmes et les hommes atteints d'HCS peuvent avoir une sexualité normale et, dans la quasi totalité des cas, avoir des enfants.

● **Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?**

Le traitement doit être pris à vie, quotidiennement, ce qui peut être vécu comme une contrainte importante.

● **Un soutien psychologique est-il souhaitable ?**

Même en cas de développement tout à fait normal, être atteint d'une maladie qui durera toute la vie peut être difficile à accepter. Les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence, sont spécialement sensibles, puisque l'enfant peut refuser de suivre un traitement qui lui paraît inutilement contraignant. Il peut se sentir différent des autres enfants et de ses frères et sœurs et refuser d'admettre sa « maladie », puisqu'il ne se sent pas malade. La famille ne doit alors pas hésiter à se faire soutenir ou à faire soutenir l'enfant par un psychologue.

Concernant les personnes n'ayant pas bénéficié du dépistage néonatal, certaines situations sont psychologiquement difficiles à accepter. Ainsi, certaines petites filles ont d'abord pu exceptionnellement avoir été élevées comme des garçons, pendant quelques jours voire quelques mois, avant que le diagnostic ne soit fait. De même, les enfants ayant vécu leur puberté très tôt peuvent rester perturbés longtemps. Les personnes atteintes de formes tardives peuvent souffrir de leur apparence physique : pilosité excessive, même sur le visage ou la poitrine, voix grave, clitoris ou musculature trop développés pour les femmes. Ces différences peuvent être source d'isolement ou de rejet et affecter l'image de son corps et l'estime de soi. Un suivi psychologique peut être utile pour affirmer sa personnalité, apprendre à se sentir bien dans son corps et affronter le regard des autres. De même, parler de l'HCS à son conjoint par exemple, même pour des femmes n'ayant aucune manifestation physique, peut être difficile et angoissant.

Les femmes qui ont subi une ou plusieurs interventions chirurgicales jeunes pour corriger les anomalies du développement des organes génitaux peuvent ressentir des difficultés dans leur sexualité.

● **Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou pour soigner son enfant ?**

Il est indispensable de prendre le traitement de façon stricte ou, pour les parents, de s'assurer que son enfant suit bien son traitement (y compris lorsqu'il est à l'extérieur, à l'école ou en vacances par exemple).

Lorsque l'enfant est jeune et surtout s'il a un syndrome de perte de sel, il est plus sensible que les autres enfants à certains facteurs extérieurs, même sous traitement : chaleur excessive l'été, fièvre, vomissements, interventions chirurgicales. Le médecin donne généralement des consignes précises aux parents, afin qu'ils apprennent à déceler les moments où il est nécessaire d'augmenter les doses d'hydrocortisone pour éviter une insuffisance surrénalienne aiguë. L'enfant peut également avoir des malaises provoqués par un taux bas de sucre dans le sang (hypoglycémie). Les parents apprennent à réagir face à ces situations, en donnant du sucre et surtout de l'hydrocortisone à plus forte dose, ou en appelant le SAMU pour que le médecin effectue une injection d'hydrocortisone par voie intramusculaire. En cas de diarrhées, de vomissements ou de malaise empêchant de prendre le traitement par voie orale, les parents ou le malade lui-même peuvent aussi apprendre à faire une injection intramusculaire (piqûre) d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Il est donc important d'avoir toujours chez soi, dans l'armoire à pharmacie ou en vacances, la forme injectable du médicament. Malgré ce traitement, le médecin peut juger qu'une hospitalisation est préférable.

De manière générale, il est recommandé que l'enfant ait constamment sur lui un document (carte par exemple) indiquant qu'il est atteint d'HCS et mentionnant son traitement (nom des médicaments et doses), pour que les mesures adéquates puissent être prises en cas d'urgence (*voir plus loin*).

● **Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?**

Les enfants atteints d'HCS sont suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique, ainsi que par leur pédiatre habituel. Les adultes seront suivis toute leur vie par un endocrinologue.

Des dosages hormonaux sont faits régulièrement pour s'assurer que le traitement est bien équilibré.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

En cas d'urgence, le personnel soignant doit être informé du diagnostic et de la prise du traitement hormonal et de sa dose. Ce traitement doit être maintenu en toute circonstance.

Il est nécessaire de consulter en urgence ou d'appeler les secours en cas de crise d'insuffisance surrénalienne pouvant survenir si le traitement n'est pas adapté ou mal suivi. Les signes d'une telle crise sont des troubles digestifs (douleurs, vomissements, parfois diarrhée), des troubles psychiques (sommeil anormalement profond ou léthargie, voire coma, ou, au contraire, agitation ou délire), et une baisse de la pression sanguine (les extrémités sont froides, on sent très mal le pouls). Sans traitement, ces crises sont mortelles en quelques heures ou quelques jours : il est vital de réagir vite.

Il existe en France une carte de soins et d'urgence « Insuffisance surrénale » établie par la Direction Générale de la Santé que le malade peut porter sur lui en permanence, et qui donne aux médecins les instructions à suivre en cas d'urgence. Elle est établie par le médecin qui suit le malade.

Vivre avec

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Avant que n'existe le dépistage néonatal systématique, les bébés atteints d'HCS avec perte de sel décédaient fréquemment en raison d'une insuffisance surrénale aiguë méconnue. De plus, il pouvait arriver qu'à la naissance, les médecins se « trompent » de sexe, considérant des petites filles comme des garçons du fait de leurs anomalies génitales, avec les conséquences que l'on imagine.

Aujourd'hui, ces problèmes sont exceptionnels et la vie des enfants atteints d'HCS peut être normale, si ce n'est qu'ils doivent suivre un traitement à vie.

La vie sociale, affective et intellectuelle peut être normale, tout comme la vie sexuelle, grâce aux progrès de la chirurgie. En effet, les petites filles qui naissent avec une anomalie génitale externe sont généralement opérées avec succès et peuvent la plupart du temps avoir des enfants.

Les enfants atteints peuvent être gardés en collectivité lorsqu'ils sont petits, à condition de s'assurer que le traitement quotidien est bien suivi. De même, ils peuvent mener une scolarité tout à fait normale. Celle-ci peut toutefois être aménagée grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou un projet personnel de scolarisation (PPS). Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie. Ceux-ci seront sensibilisés et sauront réagir en cas de coups de fatigue importants (éventuellement signe d'une dose insuffisante d'hydrocortisone), de fièvre, de troubles digestifs, et préviendront à temps les parents.

Par ailleurs, il est indispensable d'expliquer à son enfant sa maladie avec des mots simples, et ce dès qu'il est en âge de comprendre. Cela lui permettra de comprendre pourquoi il doit prendre le traitement tous les jours, et par là-même de mieux supporter cette situation.

Cependant, le traitement peut être difficile à accepter, surtout à l'adolescence. L'enfant peut avoir des périodes de déni et refuser de prendre son médicament tous les jours, parce qu'il accepte mal sa différence. Sa famille et son entourage doivent être là pour l'accompagner. Les médecins qui le suivent pourront répondre à ses préoccupations et à celles de ses parents. Il est en effet primordial que l'enfant ait conscience de l'importance du traitement pour devenir autonome le plus rapidement possible pour la prise de son médicament.

Désir d'enfant et HCS

L'HCS n'empêche généralement pas d'avoir des enfants, même si certaines femmes peuvent avoir du mal à être enceintes (parfois simplement parce que leur traitement est mal dosé). Les anomalies de la fertilité sont rares chez le garçon.

Avant de débiter une grossesse, il est conseillé au couple de consulter un généticien pour savoir s'il y a un risque ou non d'avoir un enfant atteint. En effet, une personne atteinte (ayant deux gènes défectueux) ou porteuse d'un gène défectueux ne risque de transmettre

sa maladie que si son conjoint est porteur d'un gène défectueux. Un test de dépistage peut être proposé au conjoint afin de savoir si c'est le cas. Si le couple présente un risque d'avoir un enfant malade, un diagnostic du sexe de l'enfant et éventuellement un diagnostic prénatal, (voir plus haut « *un diagnostic prénatal est-il possible ?* ») peuvent lui être proposés.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Les recherches menées sur l'HCS ont pour objectif principal d'améliorer la prise en charge médicale et chirurgicale (chez les filles), de prévenir les complications liées à la maladie et aux traitements, ainsi que d'évaluer le devenir des adultes nés avec la maladie et traités dès la naissance (état de santé, fertilité, état de santé de leurs enfants...). On manque en effet de recul pour connaître les effets du traitement à long terme, d'autant que la première génération « dépistée » a tout juste l'âge de faire des enfants.

● Où obtenir des informations complémentaires ? Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

● Les prestations sociales en France

En France, les personnes, enfants ou adultes, ayant une HCS peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux liés à la maladie.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* », qui regroupe toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

AVEC LA COLLABORATION DE :

Professeur Juliane Léger

Centre de Référence Maladies Endocri-
niennes de la Croissance

Service d'endocrinologie diabétologie
pédiatrique

CHU Hôpital Robert Debré, Paris

Professeur Jérôme Bertherat -Docteur

Laurence Guignat

Centre de référence des maladies rares
de la surrénale

CHU Hôpital Cochin, Paris

Association Surrénales



*Association Française des
Conseillers en Génétique*