

D X - COMMENT PROCEDER EN CAS D'AUGMENTATION DE LA 17-OH PROGESTERONE DANS LE DEPISTAGE DE L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES (HCS)**Généralités**

Trois types de stéroïdes sont synthétisés par la cortico-surrénale :

- les minéralocorticoïdes → aldostérone
- les glucocorticoïdes → cortisol
- les androgènes → testostérone

Les principales étapes de cette stéroïdogénèse sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1

<u>Minéralocorticoïdes</u>		<u>Glucocorticoïdes</u>		<u>Androgènes</u>
Cholestérol				
↓				
Prégnénolone	17 OH	17 OH Prégnénolone	17 OH	Déhydroépiandrostérone (DHEA)
3βHSD↓	→	3βHSD↓	→	3βHSD↓
Progestérone	17 OH	17 OH Progestérone		Δ4 Androstenedione → Testostérone
21 OH↓	→	21 OH↓		Aro↓ → Aro↓
Désoxycorticostérone		11 Désoxycortisol		Estrone → Estradiol
11 OH↓		11 OH↓		
Corticostérone		Cortisol		
↓				
↓				
Aldostérone				

Enzymes :

21 OH = 21-hydroxylase (CYP21)

11 OH = 11-hydroxylase (CYP11B1)

3β HSD = 3 β-deshydrogénase (HSD3β2)

POR = P450 oxydoreductase= combinaison déficit 21 OH, 17 OH et aromatase

17 OH = 17-hydroxylase (CYP 17)

Aro = Aromatase (CYP 19)

Un déficit enzymatique provoque :

- une diminution du produit situé en aval du bloc
- une accumulation du précurseur situé en amont du bloc
- une augmentation de la synthèse des produits situés sur la ou les voies libres

Une production insuffisante de cortisol → une ↑ des sécrétions hypophysaires d'ACTH → une hyperplasie de la cortico-surrénale.

La cause la plus fréquente d'HCS est un déficit en **21-hydroxylase** (>90% des cas). Les autres atteintes enzymatiques sont plus rares (ex. **11-hydroxylase**, **3 β HSD**).

Les déficits en 21-hydroxylase sont dépistés par le Guthrie. Ce dépistage se fait par la mesure de la 17-OH progestérone qui s'accumule en amont du bloc. Une valeur de 17-OH progestérone ≥ 20 nmol/l est pathologique. (Attention : norme plus élevée chez le prématuré).

Déficit en 21-hydroxylase

L'importance du déficit enzymatique est variable allant des formes asymptomatiques ou peu sévères et à révélation tardive (**forme tardive, activité enzymatique 20-50%**, ex. hirsutisme apparaissant à l'adolescence) aux atteintes plus graves avec des anomalies présentes d'emblée à la naissance (**forme classique avec ou sans perte de sel**).

A la naissance et sur le plan clinique, il est important de distinguer :

- 1) - **les formes classiques sans perte de sel ou virilisantes pures** (déficit enzymatique partiel, activité enzymatique 1-2%)

Chez la fille, l'hyperandrogénisme intra-utérine se traduit à la naissance par une virilisation des OGE $\pm$ marquée (classification selon les stades de Prader). Le clitoris et les grandes lèvres sont hypertrophiés, les organes génitaux externes ont une pigmentation augmentée. Lorsque la virilisation est complète, les grandes lèvres sont totalement fusionnées et l'aspect est celui d'un nouveau-né masculin cryptorchide.

Chez le garçon par contre, l'hyperandrogénisme est souvent peu marqué à la naissance (développement excessif du pénis ou macrogénitosomie et hyperpigmentation des organes génitaux externes). Ce n'est que par la suite, en l'absence de traitement, qu'un tableau de pseudo-puberté précoce ou adrénarche précoce devient évident.

- 2) - **les formes classiques avec perte de sel ou virilisantes avec perte de sel associée** (déficit enzymatique sévère, activité enzymatique <1%)

A l'hyperandrogénisme s'associe un déficit en aldostérone. La perte rénale de Na provoque une sécrétion cellulaire de K et d'H et entraîne une hyponatrémie avec hyperkaliémie et acidose. Les troubles électrolytiques apparaissent généralement au cours de la première semaine de vie et les symptômes une à deux semaines plus tard : vomissements, diarrhées, perte de poids, déshydratation. Les décompensations cliniques peuvent survenir de façon aiguë et précocement dans les cas graves (cave collapsus cardio-vasculaire ou arrêt cardiaque sur hyperkaliémie).

Comment procéder en cas de 17 OH progestérone (17 OHP) augmentée au Guthrie (> 20 mmol/l) c/o NNT**(Attention : norme plus élevée chez le prématuré)**

- 1. Convoquer rapidement le bébé**, il sera vu par l'assistant d'endocrinologie.
Informez les parents que l'examen clinique et la prise de sang prendront environ 3 heures (cf. ci-dessous) et prévenir les infirmières de l'unité métabolique.
- 2. Anamnèse et status**
 - une anamnèse complète doit être faite, en particulier familiale ;
 - en cas d'anomalie, voir chapitre « **que faire en cas d'anomalies du développement sexuel chez un nouveau né** »
- 3. Examens complémentaires**
Quel que soit l'augmentation de la 17 OHP, pour éliminer une élévation transitoire due à un facteur de stress, procéder de la façon suivante :
 - mettre une voie veineuse et laisser le bébé au repos dans un lit pendant 2 heures
 - répéter ensuite le Guthrie pour le dépistage de l'HCS et faire les dosages sanguins suivants : **17 OHP, DHEA, androsténone, testostérone, cortisol, aldostérone et rénine**.Si un syndrome de perte de sel est suspecté, faire en plus un dosage sanguin du **glucose, Na, K, protéines, urée et créatinine**.

Traitement**1) - Forme classique sans perte de sel**

En principe, le traitement n'est commencé qu'après qu'un bilan complet ait été pratiqué (test à l'ACTH, âge osseux, surveillance de la croissance) et que le diagnostic ait été confirmé.

Hydrocortisone : 15-25 mg/m²/j PO en 3 x

2) - Forme classique avec perte de sel associée

Lorsque cette forme est suspectée, le traitement doit être commencé sans délai compte tenu des risques de complications aiguës.

- **Hydrocortisone : 25-50 mg/m²/j PO en 3-4 doses**, pendant les 6 premières semaines. Par la suite, 15 à 25 mg/m²/j PO en 3 doses.
- **Fludrocortisone Florinef® : 0.05-0.30 mg/24h PO**
- **Supplément en NaCl : 1-3 mg/j po (=17-51 MEq/l)**

Les autres aspects du traitement et la prise en charge sont discutés dans les chapitres « **l'insuffisance surrénale** » et « **que faire en cas d'ambiguïté sexuelle chez un nouveau-né** ».

Suivi du traitement

Les enfants sont revus à la consultation d'endocrinologie après 2 et 6 semaines de traitement puis tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis aux 6 mois.

L'ajustement du traitement se fait en fonction de la croissance et des taux de 17-OHP, d'androsténone, de testostérone, et dans les formes avec perte de sel de rénine, qui sont contrôlés tous les 3-6 mois. L'âge osseux est effectué aux 6 mois (en cas de substitution insuffisante, il y a une accélération de la maturation osseuse avec un risque de petite taille adulte).