



UNIVERSITÉ DU BURUNDI

GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI

Dépôt institutionnel officiel

<https://repository.ub.edu.bi>

Hyperplasie congénitale des surrénales : à propos de 2 cas au Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge

Ishimwe, Leona; Sous la direction du : Dr Pascal Barahandwa

2026-04

UB, FM

<https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/2375>

UNIVERSITE DU BURUNDI

FACULTE DE MEDECINE



HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES

**A PROPOS DE 2 CAS AU CENTRE HOSPITALO-
UNIVERSITAIRE DE KAMENGE**

**Par
Dr Leona ISHIMWE**

Directeur de Mémoire :
Dr Pascal BARAHANDWA

Mémoire présenté et soutenu publiquement
en vue de l'obtention du **Diplôme**
d'Etudes Spécialisées en Pédiatrie

Bujumbura, Avril 2026

IDENTIFICATION DES MEMBRES DU JURY

Président : **Pr Frédéric NSABIYUMVA**

Directeur : **Dr Pascal BARAHANDWA**

Membre : **Pr NDAYISHIMIYE Alice**

DEDICACE

A Dieu tout puissant, pour m'avoir donné la grâce et le courage de faire ce travail ;

A mon très cher époux ; pour votre patience, votre compréhension et votre soutien indéfectible pendant toutes ces années d'études. Ce travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices pour notre famille.

A mon cher fils ;

A mes chers parents ;

A ma belle-famille ;

A mes merveilleux frères ainsi que leurs familles ;

A ma promotion de DES en Pédiatrie à la faculté de Médecine de l'Université du Burundi ;

Aux familles des enfants atteints de cette pathologie ;

A tous ceux qui trouvent le plaisir dans l'aboutissement de ce travail ;

Je dédie ce mémoire

REMERCIEMENTS

Au Docteur Pascal BARAHANDWA, Directeur de ce mémoire

Je tiens à vous exprimer notre profonde gratitude pour avoir accepté de diriger avec bonté et rigueur scientifique ce travail. Vos orientations, conseils et votre disponibilité ont été précieux dans la conduite de ce travail. Soyez rassuré de ma profonde gratitude.

Au Professeur Frédéric NSABIYUMVA, Président du jury,

Vous nous avez honorés en acceptant de présider le jury de ce mémoire malgré vos nombreuses obligations. Veuillez accepter nos vifs remerciements.

Au Professeur Alice NDAYISHIMIYE, Membre du jury, c'est un immense honneur de vous compter parmi les juges. Vous avez accepté de lire et de juger ce travail malgré vos différentes responsabilités. Soyez rassuré de mon respect et ma profonde gratitude.

A tout le personnel du département de pédiatrie du CHU Kamenge pour votre collaboration et votre disponibilité tout au long de ma formation.

A tous mes enseignants de la maternelle jusqu' à l'université pour m'avoir fait partager leur précieux savoir.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

RESUME

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase est une pathologie rare avec une incidence estimée de 1/14 000 à 1/18 000 naissances. Au Burundi comme dans la majorité des pays d'Afrique subsaharienne, elle demeure une pathologie génétique sous-diagnostiquée dont la morbidité et la mortalité restent élevées en l'absence de programmes de dépistage néonatal systématique.

Nous rapportons deux cas cliniques de nourrissons atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales forme classique avec perte de sel, nous avons analysé leurs particularités cliniques, paracliniques et thérapeutiques et nous les avons aussi confrontés aux données de la littérature afin de proposer des recommandations pour l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie dans notre contexte.

Le 1er cas concernait un nourrisson de 6 mois et demi, de sexe apparent masculin, issu d'une fratrie de 5 enfants où 3 étaient décédés entre 2 et 3 mois dans un contexte de déshydratation sévère. Le diagnostic a été évoqué devant une hyperkaliémie à 8,58 mmol/l, une hyponatrémie à 122 mmol/l et un ionogramme urinaire montrant une natriurèse élevée (72,81 mmol/l). La progestéronémie était à 180 ng/ml. L'introduction d'hydrocortisone 2 mg/kg toutes les 6 heures suivie de fludrocortisone 50-100 µg/jour a permis la correction des troubles ioniques.

Le second cas était celui d'un nourrisson de 1 mois 3 jours, de sexe féminin (46,XX présumé), présentant une virilisation sévère des organes génitaux externes (stade Prader IV) associée à un syndrome de perte de sel avec hyponatrémie profonde (111,4 mmol/l), hyperkaliémie sévère (6,75 mmol/l) et une progestéronémie à 133 ng/ml. L'introduction d'hydrocortisone : 5 mg/kg/jour a permis une normalisation ionique partielle en 72 heures.

Les deux observations cliniques montrent l'intérêt d'un diagnostic précoce, d'un traitement hormonal substitutif adapté et d'un renforcement du dépistage néonatal, du conseil génétique et de l'amélioration de la prise en charge dans notre contexte.

Mots-clés : Hyperplasie congénitale des surrénales- Perte de sel-Anomalies de différenciation sexuelle- Nourrisson.

TABLE DES MATIERES

IDENTIFICATION DES MEMBRES DU JURY	i
DEDICACE	ii
REMERCIEMENTS	iii
RESUME	iv
TABLE DES MATIERES.....	v
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES SIGLES, SYMBOLES ET ABREVIATIONS.....	viii
AVANT PROPOS.....	x
I. INTRODUCTION.....	1
II. GENERALITES	4
II.1. Définition de quelques concepts :	4
II.2. Rappel Embryologique et Physiopathologique.....	4
II.2.1. Développement des glandes surrénales	4
II.2.2. Voies de la stéroïdogenèse surrénalienne	5
II.2.3. Physiopathologie du déficit en 21-hydroxylase	6
II.3. Classification des Formes Cliniques	7
II.4. Données Épidémiologiques	9
II.5. Diagnostic	10
II.5.1. Diagnostic clinique	10
II.5.1.1. Présentation néonatale et du nourrisson.....	10
II.5.1.2. Manifestations Cliniques à long terme	12
II.5.2. Diagnostic paraclinique	12
II.5.2.1. Bilan Biologique	12
II.5.2.2. Dépistage néonatal	13
II.5.2.3. Génétique moléculaire	13
II.5.2.4. Imagerie	14
II.6. Traitement	14
II.6.1. Traitement de la Crise Surrénalienne Aiguë	15

II.6.2. Traitement Substitutif au Long Cours.....	15
II.6.3. Règles de supplémentation en situation de stress (Sick Day Rules).....	16
II.6.4. Modalités de surveillance et suivi.....	17
II.6.5. Prise en Charge de l'Anomalie de différenciation sexuelle	17
II.6.6. Traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales non classique	18
II.6.7. Conseil génétique	19
II.6.8. Nouvelles Perspectives Thérapeutiques.....	19
II.7. Complications	20
II.8. Pronostic	22
III. OBSERVATION	24
III.1. Observation clinique N°1	24
III.2. Observation clinique N°2	33
IV. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE	38
IV.1. Epidémiologie	38
IV.2. Antécédents	39
IV.3. Présentation clinique	39
IV.4. Données paracliniques.....	41
IV.5. Prise en charge thérapeutique.....	44
IV.6. Evolution et pronostic	46
V. CONCLUSION	48
VI. RECOMMANDATIONS.....	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Etapes de la stéroïdogénèse.....	5
Figure 2 : Fonctionnement dérégulé de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans l'hyperplasie congénitale des surrénales due à une déficience en 21-hydroxylase.....	7
Figure 3 : Manifestations cliniques de l'hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 21-hydroxylase à différents âges	8
Figure 4 : 5 stades de Prader, A. <i>Helv Paediatr Acta</i> , 1954. 9:230-248.....	11
Figure 5 : Manifestations systémiques et complications liés à l'hyperplasie congénitale.....	21
Figure 6 : Hospitalisation à la naissance	24
Figure 7 : Apathie, avec des signes de déshydratation et perte pondérale	25
Figure 8 : Hyperpigmentation avec testicules non palpable	26
Figure 9 : Evolution pour le 1 ^{er} cas.....	32
Figure 10 : Organes génitaux externes avec une virilisation marquée associant une hypertrophie clitoridienne importante, une fusion quasi complète des grandes lèvres avec hyperpigmentation, sans gonades palpables classé au stade IV de l'échelle de Prader.	34
Figure 11 : Evolution actuelle à 8 mois, position assise acquise.....	37

LISTE DES SIGLES, SYMBOLES ET ABREVIATIONS

%	: pourcentage
°C	: degré celsius
µg	: Microgramme
µmol/l	: Micromole par litre
11β-OH	: 11β-hydroxylase
17-OHP	: 17-hydroxyprogestérone
21-OH	: 21-hydroxylase
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone
AMH	: Anti-Müllerian Hormone
ATPE	: Alimentation Thérapeutique prête à l'emploi
CHUK	: Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge
CIA	: Communication Inter-Auriculaire
cm	: centimètre
CPN	: Consultations Prénatales
CYP11A1	: Cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme
CYP11B1	: Cytochrome P450 11β-hydroxylase de type 1
CYP11B2	: Cytochrome P450 11β-hydroxylase de type 2
CYP17A1	: Cytochrome P450 17α-hydroxylase
CYP21A2	: Cytochrome P450 21-hydroxylase
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
DSD	: Disorder of Sex Development
ECG	: Electrocardiogramme
ETF	: Échographie Transfontanellaire
FOP	: Foramen Ovale Perméable
g	: gramme
g/dl	: gramme par décilitre
G10%	: Sérum Glucosée dix pour cent
G5%	: Sérum Glucosée cinq pour cent

HCS	: Hyperplasie congénitale des surrénales
HSD3B2	: 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LHRH	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
mg/kg/j	: milligramme par kilogramme par jour
mg/m ² /j	: milligramme par mètre carré par jour
mm ³	: millimètre cube
mmol/l	: millimole par litre
NaCl 9‰	: Solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent
NC	: Non Classique
ng/ml	: Nanogramme par millilitre
NRS	: Nourrisson
OGE	: Organes Génitaux Externes
PS	: Perte de Sel
RGO	: Reflux Gastro-Œsophagien
SA	: Semaines d'Aménorrhée
TA	: Tension Artérielle
SHP	: Sténose Hypertrophique du Pylore
SRO	: Solution de Réhydratation Orale
StAR	: Steroidogenic Acute Regulatory protein
TART	: Testicular Adrenal Rest Tumors
VP	: Virilisante Pure

AVANT PROPOS

Ce travail porte sur 2 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales au centre hospitalo-universitaire de kamenge.

Au Burundi comme dans la majorité des pays d'Afrique subsaharienne, elle demeure une pathologie génétique sous-diagnostiquée dont la morbidité et la mortalité restent élevées en l'absence de programmes de dépistage néonatal systématique.

A travers la présentation de ces 2 cas cliniques observés en pratique pédiatrique, ce travail se propose d'illustrer les difficultés diagnostiques de l'HCS, d'analyser les manifestations cliniques et biologiques observées, et de les confronter aux données de la littérature.

I. INTRODUCTION

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) regroupe un ensemble de maladies autosomiques récessives caractérisées par un ensemble de déficits enzymatiques dans la voie de la stéroïdogénèse surrénalienne [1–3].

Il s'agit d'altérations autosomiques récessives qui provoquent des dérèglements métaboliques, notamment une altération de la synthèse du cortisol, entraînant un déficit du cortisol et/ou d'aldostérone, ainsi qu'un excès d'androgènes avec des troubles du développement sexuel à divers degrés [4,5].

Le déficit en 21-hydroxylase (21-OH) est la forme la plus courante d'hyperplasie congénitale des surrénales [1,3,4]. Les anomalies du gène CYP21A2, responsables du déficit en 21-hydroxylase (21-OH), représentent environ 95 % des cas; tandis que les formes plus rares impliquent d'autres enzymes telles que la 11 β -hydroxylase codée par le gène CYP11B2 responsable d'environ 5% des cas, ou la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase codée par le gène HSD3B2 [1,3].

Son incidence mondiale varie, selon la plupart des études entre 1 naissance sur 14 000 et 1 naissance sur 18 000 [5,6]. La forme classique qui touche environ 1 naissance sur 16 000 d'après le dépistage néonatal en Europe [5,7,9]. La forme non classique est plus fréquente, avec une prévalence de 1 naissance vivante sur 500 à 1 000 dans les populations d'origine européenne [1,6]. Dans les pays d'Afrique subsaharienne, l'incidence n'est pas connue en raison de l'absence de programmes de dépistage néonatal systématique et du manque de données épidémiologiques fiables [1,5].

Sur le plan clinique, deux formes sont décrites [1,4,5] : la forme *classique* et la forme *non classique*, selon la gravité de la variante et le degré de déficit enzymatique. La forme *classique* (sévère) est elle-même subdivisée en forme avec perte de sel (PS) et en forme avec virilisation simple (VS).

En revanche, les patientes atteintes d' HCS *non classique*, qui se manifeste par des symptômes plus légers, peuvent être asymptomatiques et présenter une virilisation légère après la naissance [1,6].

Malgré les avancées significatives dans la compréhension de cette pathologie, des défis persistent concernant l'optimisation des stratégies thérapeutiques, la prise en charge des complications à long terme et l'amélioration de la qualité de vie des patients [3,5].

Dans la littérature burundaise, aucun cas d'hyperplasie congénitale des surrénales n'avait été rapporté. À travers la présentation de ces 2 cas cliniques observés en pratique pédiatrique, ce travail se propose d'illustrer les difficultés diagnostiques de l'HCS, d'analyser les manifestations cliniques et biologiques observées, et de les confronter aux données de la littérature.

L'objectif de ce travail est de souligner l'importance d'un raisonnement clinique structuré et d'une vigilance accrue devant toute symptomatologie évocatrice d'insuffisance surrénalienne afin de permettre un diagnostic précoce et de contribuer à la réduction de la mortalité néonatale.

Histoire [3,7,8]

L'anatomiste italien du XIX^e siècle Luigi De Crecchio a décrit le premier cas d'hyperplasie congénitale des surrénales en 1865, Il s'agit d'un sujet cryptorchide et hypospade, trapu et barbu. Chez qui l'autopsie a révélé une augmentation du volume des glandes surrénales et des organes génitaux internes de type féminin.

En 1952, Jailler et Coll ont décrit pour la première fois La physiopathologie de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

En 1957, Alfred Bongiovanni a identifié une 21-hydroxylation défectueuse dans l'HCS, ouvrant la voie à la découverte ultérieure de déficits en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et en 11 β -hydroxylase.

Le traitement de l'HCS par la cortisone en 1950, initié par Wilkins et par Bartter et Albright, a révolutionné l'endocrinologie clinique et inauguré une ère fructueuse de recherche sur les surrénales pédiatriques.

En 1974, Winter a défini les principes du traitement actuel.

En 1977, Pang et al rendent le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales possibles par dosage de la 17-hydroxyprogestérone dans un éluat de sang séché.

Des avancées significatives ont été réalisées par la suite, notamment l'identification de la 17-OH-progestérone chez les nouveau-nés et les réponses à l'ACTH, permettant un diagnostic précoce de l'hyperplasie congénitale des surrénales chez les enfants et leurs familles.

De 1984 à 2004, l'avènement des techniques de génétique moléculaire a permis d'élucider les bases génétiques et biochimiques de ces troubles.

II. GENERALITES

II.1. Définition de quelques concepts :

- **La crise surrénalienne** est une urgence vitale définie par une défaillance aiguë de la production de cortisol et/ou d'aldostérone survenant en réponse à un stress physiologique (infection, fièvre, traumatisme, intervention chirurgicale), pouvant évoluer vers le décès en l'absence de traitement immédiat par hydrocortisone parentérale [2,5].
- **L'anomalie de différenciation sexuelle**, également désignée sous le terme de "Différence du Développement Sexuel" (DSD), est définie comme toute discordance entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique, se manifestant à la naissance par des organes génitaux externes dont la morphologie ne permet pas d'assigner clairement un sexe [2,5].

II.2. Rappel Embryologique et Physiopathologique

II.2.1. Développement des glandes surrénales

Les glandes surrénales sont des structures endocrines paires situées au pôle supérieur des reins. Leur développement embryonnaire débute dès la cinquième semaine de gestation à partir des cellules de la crête mésoderme intermédiaire [8–11]. Chaque glande est composée de 2 entités anatomiquement et fonctionnellement distinctes : le cortex surrénalien et la médullaire surrénalienne [5,10].

Le cortex surrénalien comprend 3 zones fonctionnelles concentriques dont la différenciation est progressive au cours du développement fœtal et postnatal [2,5] figure 1:

- ❖ la zone glomérulée ou couche externe (biosynthèse des minéralocorticoïdes),
- ❖ la zone fasciculée ou couche moyenne (biosynthèse des glucocorticoïdes),
- ❖ la zone réticulée ou couche interne (biosynthèse des précurseurs des stéroïdes sexuels).

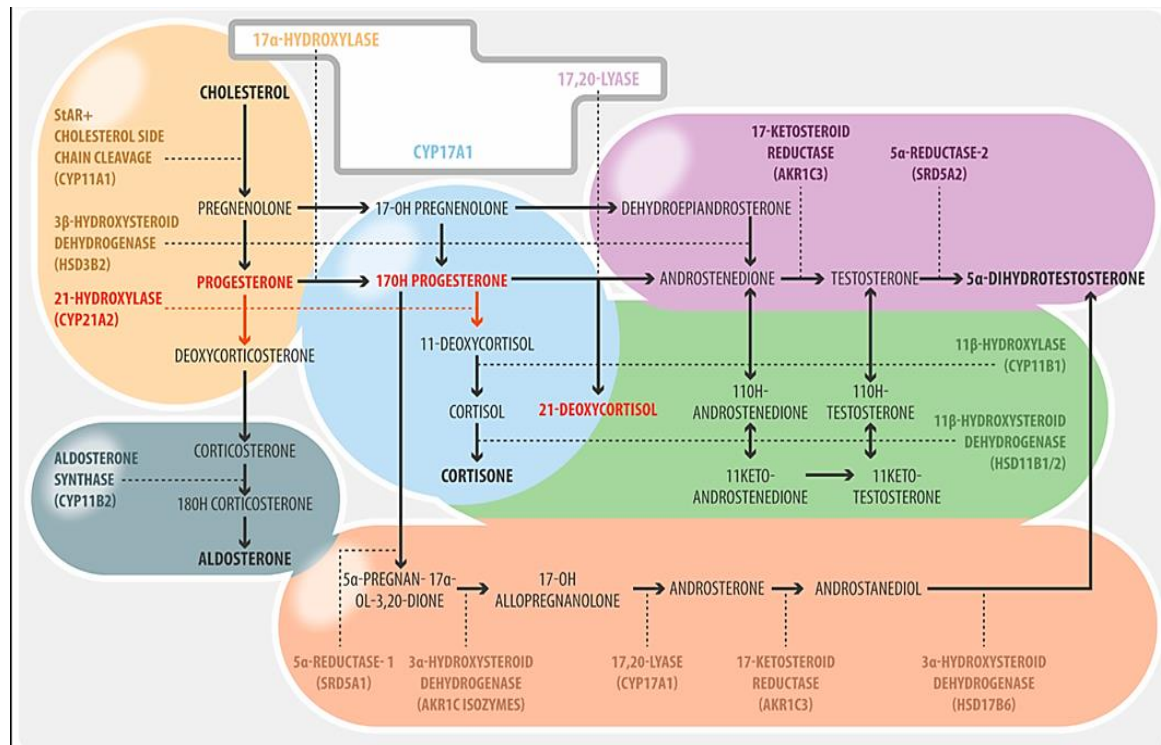


Figure 1 : Etapes de la stéroïdogénèse: [4,5]

La couleur orange clair indique les premières étapes de la stéroïdogénèse, communes à toutes les zones. Les étapes grises et bleu clair correspondent respectivement à la synthèse de l'aldostérone dans la zone glomérulée et à la synthèse du cortisol dans la zone fasciculée, altérées par le déficit en 21-hydroxylase. La voie violette représente la voie classique de synthèse des androgènes surrénaliens et extra-surrénaliens. La voie orange représente la voie de synthèse de la dihydrotestostérone. La voie verte représente la voie CYP11B1 de production des 11-oxyandrogènes.

II.2.2. Voies de la stéroïdogénèse surrénalienne

La stéroïdogénèse consiste en la conversion du cholestérol en hormones stéroïdiennes actives et se déroule sous l'action de nombreuses enzymes, cofacteurs et protéines accessoires (figure 2) [4,6,11]. Ce processus est initié par le transport du cholestérol depuis la membrane mitochondriale externe vers la membrane interne par la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein), étape limitante de la cascade enzymatique [5,6].

Le cholestérol est ensuite converti en prégnénolone par l'enzyme de clivage de la chaîne latérale (CYP11A1), donnant naissance à la molécule précurseur commune de tous les stéroïdes surrénaliens [4,6].

À partir de la prégnénolone, trois voies métaboliques principales se déploient en parallèle [5,6,12] :

- **Voie des glucocorticoïdes** : prégnénolone → progestérone → 17OH-progestérone → 11-déoxycortisol → **cortisol** (via CYP17A1, CYP21A2 et CYP11B1)
- **Voie des minéralocorticoïdes** : prégnénolone → progestérone → déoxycorticostérone → corticostérone → **aldostérone** (via CYP21A2 puis CYP11B2)
- **Voie des androgènes** : prégnénolone → Déhydroépiandrostérone (DHEA) → androstènedione → testostérone → dihydrotestostérone (via CYP17A1, AKR1C3 et SRD5A2)

II.2.3. Physiopathologie du déficit en 21-hydroxylase

La 21-hydroxylase (CYP21A2) est une enzyme mitochondriale dont le rôle est d'hydroxyler la progestérone en déoxycorticostérone et la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) en 11-déoxycortisol, étapes indispensables à la synthèse finale du cortisol et de l'aldostérone respectivement (figure 2) [1,4,6,7,13].

En cas de déficit en CYP21A2, le blocage enzymatique entraîne une accumulation des précurseurs en amont du bloc, notamment la **17-hydroxyprogestérone (17-OHP)**, (figure 2) dont le dosage constitue le marqueur biochimique de référence de la maladie [1,4,7,12].

Ces précurseurs en excès sont détournés vers la voie androgénique, aboutissant à une **hyperandrogénémie fœtale** responsable de la virilisation des organes génitaux externes chez les sujets de sexe génétique féminin (46,XX) [1,2,4,6,7].

Parallèlement, l'insuffisance en cortisol lève le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, entraînant une hypersécrétion compensatrice d'ACTH [3,7,9]. Cette stimulation chronique de l'ACTH aggrave l'accumulation des précurseurs androgéniques et contribue à l'hyperplasie progressive du tissu corticosurrénalien [4,6,7].

Dans les formes classiques avec perte de sel, le déficit en aldostérone entraîne une incapacité rénale à réabsorber le sodium et à excréter le potassium, conduisant à

l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie et la déshydratation progressive qui caractérisent la crise surrénalienne néonatale (figure 2) [5,7].

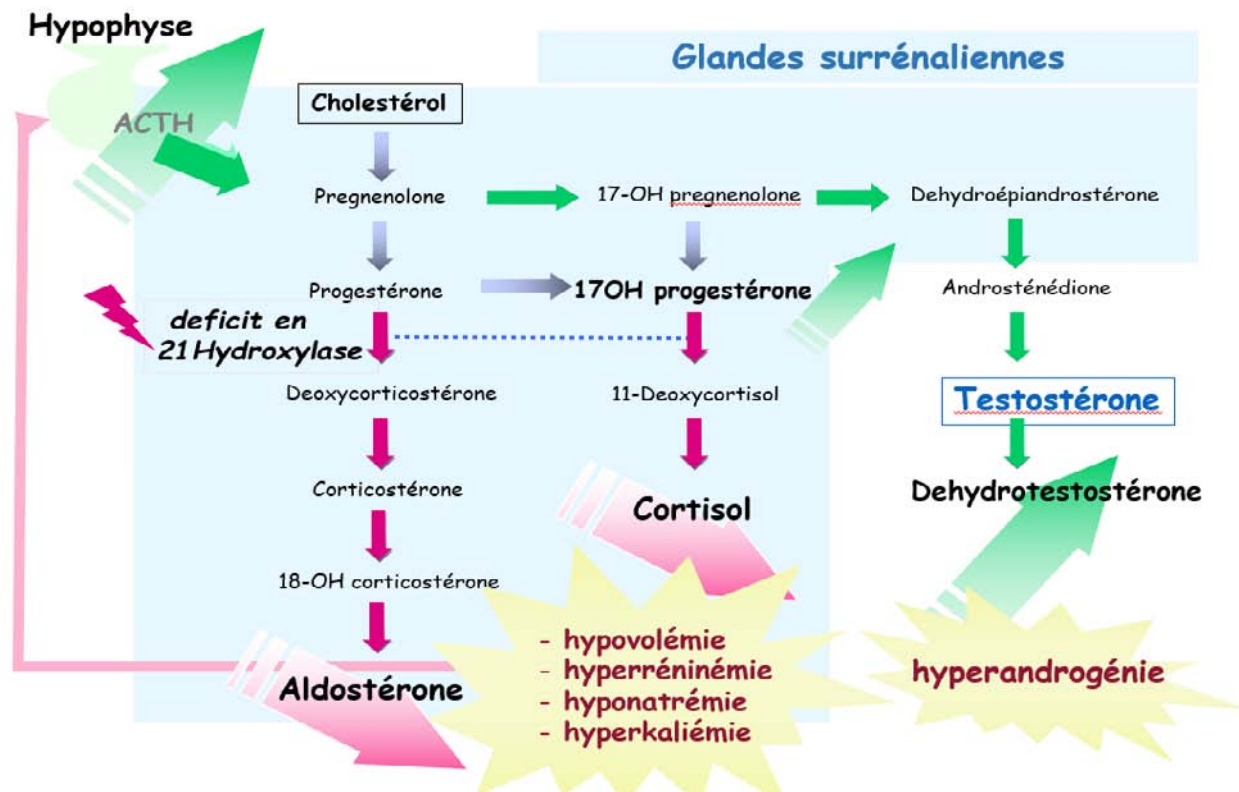


Figure 2 : Fonctionnement dérégulé de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans l'hyperplasie congénitale des surrénales due à une déficience en 21-hydroxylase [2]

II.3. Classification des Formes Cliniques

L'HCS par déficit en CYP21A2 se présente selon un spectre phénotypique continu, classiquement subdivisé en trois formes cliniques dont la sévérité est corrélée au degré résiduel d'activité enzymatique [2,4,5,14] (figure 3) :

Forme classique avec perte de sel (PS) la plus sévère: activité enzymatique résiduelle < 1%. Elle associe une insuffisance en glucocorticoïdes, un déficit en minéralocorticoïdes et un hyperandrogénisme marqué.

Elle représente 75%[1–4] des formes classiques et se révèle typiquement entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine de vie par une crise surrénalienne aiguë [2,4–7,9].

Forme classique virilisante pure (VP) : se caractérise par activité enzymatique résiduelle très réduite de 1 à 2%, mais permet la synthèse d'une quantité suffisante d'aldostérone pour éviter les symptômes liés à la perte de sel.

Le déficit porte essentiellement sur les glucocorticoïdes et les androgènes, sans atteinte minéralocorticoïde significative. Elle représente 25% [1–4] des formes classiques et se manifeste principalement par la virilisation des OGE chez les filles et une puberté précoce chez les garçons [2,4–7,15].

Forme non classique (NC): c'est la plus fréquente et la moins sévère avec une activité enzymatique résiduelle de 20 à 50%. Souvent asymptomatique ou de révélation tardive (période péri-pubertaire).

Elle se manifeste par un hirsutisme, des irrégularités menstruelles ou une infertilité chez la femme adulte [2,4–7,15]

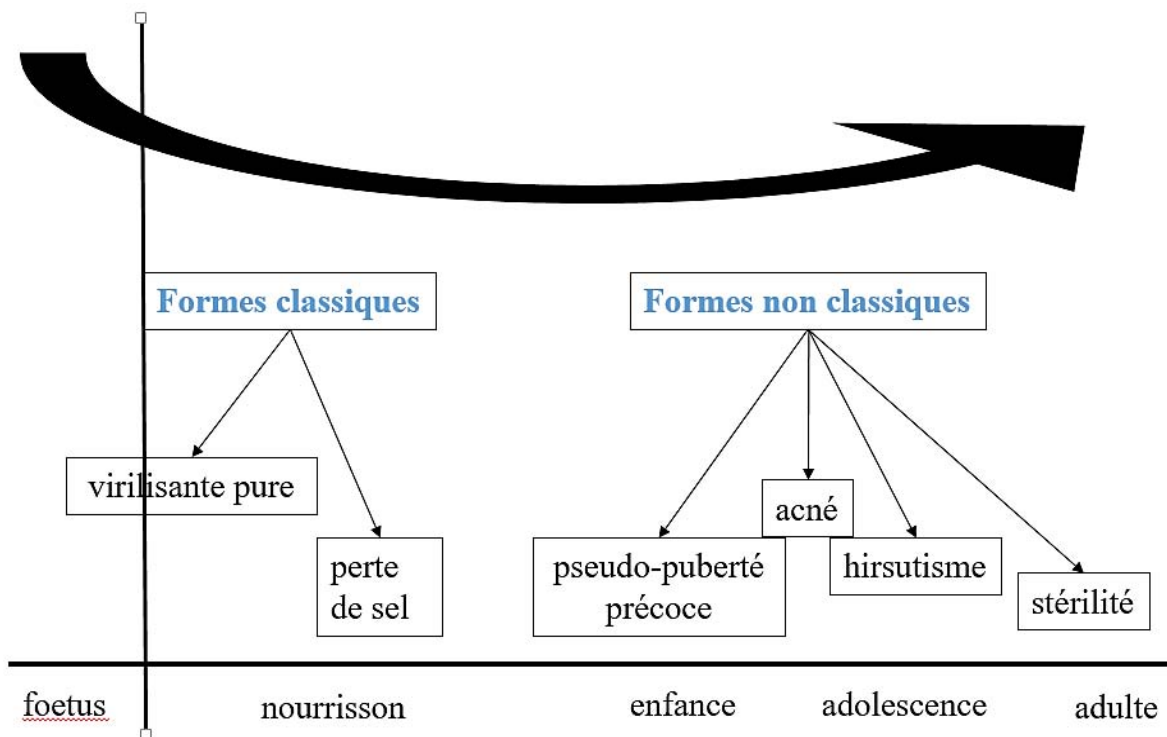


Figure 3 : Manifestations cliniques de l'hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 21-hydroxylase à différents âges [4]

II.4. Données Épidémiologiques

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une pathologie rare, avec une incidence globale estimée à 1/14 000 à 1/18 000 naissances [5,6].

L'HCS due à une déficience en 21-hydroxylase (21-OH) représente environ 90 à 95% des cas d'HCS rencontrés en pratique clinique [6,15].

La forme classique (par déficit en 21-hydroxylase) qui touche environ 1 naissance sur 16 000 d'après le dépistage néonatal [5,7,15]. La forme non classique est plus fréquente, avec une prévalence de 1 naissance vivante sur 500 à 1 000 dans les populations d'origine européenne [1,6]. L'HCS résultant d'un déficit en 11 β hydroxylase est la deuxième cause la plus fréquente d'HCS, représentant 5 à 8 % de tous les cas et dont l'incidence est estimée entre 1 naissance vivante sur 100 000 et 200 000 [1,4,16].

Cependant, des variations épidémiologiques importantes sont observées selon les régions géographiques et les groupes ethniques. Dans la population juive ashkénaze, 1 personne sur 3 est porteuse de l'allèle et 1 personne sur 27 est atteinte de la maladie [4,6,9,17].

Des incidences plus élevées ont été rapportées dans certaines populations isolées, comme les Amérindiens et les Yupik d'Alaska (1/280 naissances) ou les habitants de La Réunion (1/2 000 naissances), en lien avec des effets fondateurs [1,4,9,14,17].

À ce jour, plus de 200 mutations ont été identifiées. Certaines régions d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient présentent des taux de prévalence particulièrement élevés [1,16]. À l'inverse, dans les pays d'Afrique subsaharienne, l'incidence réelle demeure largement sous-estimée en raison de l'absence de programmes de dépistage néonatal systématique et du manque de données épidémiologiques fiables [9,18].

Sur le plan du sex-ratio, les deux sexes sont génétiquement touchés de manière égale, puisque la transmission est autosomique récessive [1,19].

II.5. Diagnostic

II.5.1. Diagnostic clinique

II.5.1.1. Présentation néonatale et du nourrisson

➤ Le Syndrome de perte de sel

Des deux variantes, la forme avec perte de sel (PS) est la plus sévère et la plus fréquente, représentant 75 % des cas. La crise surrénalienne néonatale survient classiquement entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine de vie dans la forme PS de l'HCS [1,3,5].

Les signes cliniques caractéristiques de la crise avec perte de sel comprennent [3,4,6]:

- Des vomissements alimentaires répétés, post-prandiaux précoces, non bilieux ;
- Un refus de téter et une asthénie progressive ;
- Une somnolence ou une léthargie ;
- Une perte ou cassure pondérale significative ;
- Des signes de déshydratation ;
- Une hypotension artérielle avec pouls périphériques faibles, pouvant évoluer vers un état de choc.

Chez les nourrissons de sexe masculin, l'absence de signes génitaux visibles fait que la crise surrénalienne représente souvent le premier mode de révélation, pouvant simuler une septicémie néonatale ou une pathologie digestive chirurgicale, source de retard diagnostique et de mortalité élevée [4,6].

Sur le plan physiopathologique, la perte de sodium dans l'hyperplasie congénitale des surrénales est d'origine rénale liée au déficit en minéralocorticoïdes ; contrairement aux pertes digestives sévères, la diurèse reste généralement conservée malgré la déshydratation, constituant ainsi un élément utile du diagnostic différentiel des syndromes de perte de sel du nourrisson [20].

➤ **La virilisation des organes génitaux externes chez le sujet 46, XX** constitue le signe clinique cardinal de la forme classique de l'HCS.

La sévérité de la virilisation est évaluée selon **l'échelle de Prader**, qui comprend cinq stades progressifs [2,3,5]:

- **Stade I** : hypertrophie clitoridienne isolée
- **Stade II** : hypertrophie clitoridienne avec fusion postérieure partielle des grandes lèvres
- **Stade III** : hypertrophie clitoridienne avec fusion des grandes lèvres réalisant un sinus uro-génital commun
- **Stade IV** : aspect de pénis avec urètre pénoscrotal et grandes lèvres fusionnées en bourses vides
- **Stade V** : phénotype masculin complet, indiscernable d'un cryptorchide bilatéral

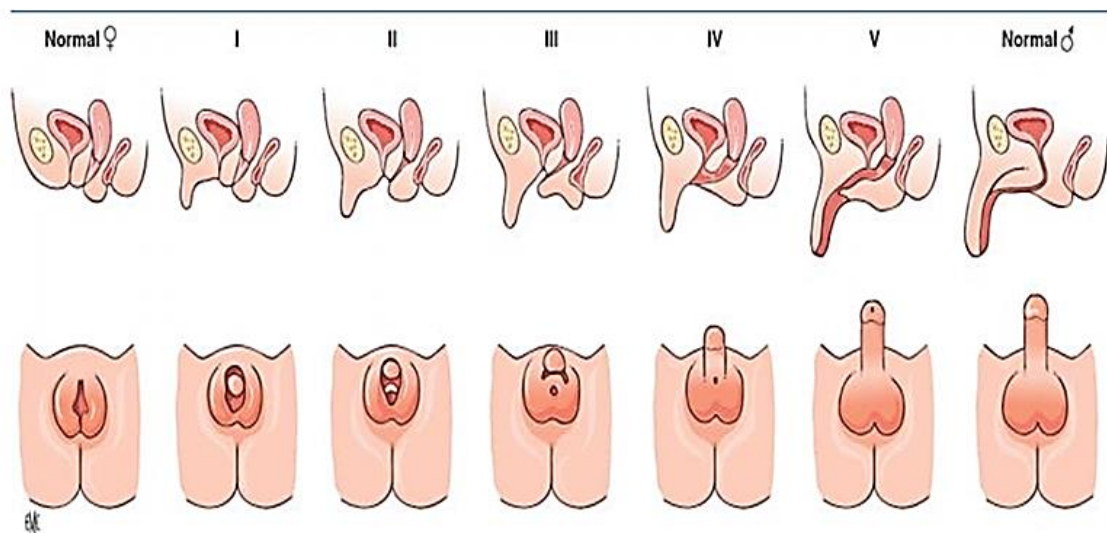


Figure 4 : 5 stades de Prader, A. *Helv Paediatr Acta*, 1954. 9:230-248 [12]

Dans la majorité des cas de forme classique, les stades III à V sont observés. Les organes génitaux internes (utérus, trompes, ovaires) sont normaux car les dérivés müllériens sont préservés en l'absence d'hormone anti-müllérienne (AMH) chez le sujet 46,XX [2,5,12].

II.5.1.2. Manifestations Cliniques à long terme

En dehors de la période néonatale, les manifestations cliniques varient selon l'âge, le sexe et la forme de l'HCS [5,15] :

- Pendant **l'enfance**, les signes évocateurs sont : avance de l'âge osseux, avance pubertaire, accélération de la vitesse de croissance suivie d'une taille définitive réduite par fermeture prématurée des cartilages de croissance en l'absence de traitement adéquat.
- À la **puberté** et à l'âge adulte **chez la fille**, les signes retrouvés sont : hirsutisme, acné sévère, irrégularités menstruelles, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), infertilité relative.
- **Chez le garçon** : la persistance de tissu surrénalien ectopique au niveau testiculaire peut conduire au développement de testicular adrenal rest tumors (TART) [5,21,22].

Sur le plan neuropsychologique, des études récentes ont identifié un profil neuro-cognitif particulier dans certaines formes d'HCS, caractérisé par une prédisposition aux troubles anxieux et dépressifs, en lien probable avec les effets des androgènes prénataux sur le développement cérébral [23,24].

II.5.2. Diagnostic paraclinique

II.5.2.1. Bilan Biologique

➤ Dosage de la 17-Hydroxyprogestérone (17-OHP) :

Marqueur biochimique de référence. En cas d'HCS par déficit en CYP21A2, les valeurs de 17-OHP sont massivement élevées (>100 ng/ml) [1,6].

Il convient de noter que les valeurs de la 17-OHP sont physiologiquement élevées dans les 48-72 premières heures de vie et chez les prématurés, pouvant conduire à des faux positifs dans le cadre du dépistage néonatal [1,4,6].

➤ ***Ionogramme sanguin***

Les perturbations ioniques caractéristiques de la forme avec perte de sel comprennent: l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie et l'hypochlorémie associée [1,3,4].

➤ ***Dosage du cortisol***

La cortisolémie basale est effondrée dans les formes classiques sévères [1].

Le test au Synacthène (stimulation à l'ACTH) est inutile dans les formes classiques. Il est néanmoins conseillé pour les formes non classiques ou en cas de suspicion d'autres déficits enzymatiques, tels que les déficits en 11 β -OH, 3 β -HSD-2 [1].

➤ **Autres dosages :**

- **Rénine plasmatique** : élevée dans les formes avec perte de sel
- **Aldostéronémie** : effondrée ou inadaptée dans la forme PS
- **Androstènedione, DHEA, testostéronémie** : élevées, reflétant le détournement des précurseurs vers la voie androgénique
- **Ionogramme urinaire** : Si réalisé, on constate natriurèse élevée (perte rénale de Na⁺) et kaliurèse effondrée, signant le déficit en minéralocorticoïdes.

II.5.2.2. Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de l'HCS par dosage de la 17-OHP sur sang séché (test de Guthrie) a été introduit dans de nombreux pays à partir des années 1970-1980 [25]. Actuellement, ce dépistage est en vigueur dans les 50 États américains et dans 35 autres pays européens et certaines parties de 17 autres pays effectuent un dépistage de l'HCA [5,26]. Il permet de réaliser un diagnostic précoce, réduisant significativement la mortalité liée aux crises surrénaliennes, notamment chez les nourrissons de sexe masculin, et facilitant une prise en charge précoce [4–6].

II.5.2.3. Génétique moléculaire

L'analyse génétique du gène CYP21A2 constitue un élément essentiel du bilan diagnostique et de la prise en charge des familles [5,7].

➤ **Caryotype et bilan du développement sexuel**

Devant tout tableau d'anomalies de différenciation sexuelle, un **caryotype conventionnel** est impératif pour déterminer le sexe génétique et orienter le diagnostic étiologique [1,5,7].

II.5.2.4. Imagerie

➤ *Échographie abdominale et pelvienne*

Elle permet la visualisation des glandes surrénales et la recherche de structures müllériennes (utérus, ovaires) dans le bilan d'une indifférenciation sexuelle [2].

➤ Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pelvienne

L'IRM pelvienne est l'examen de référence pour la cartographie des organes génitaux internes dans le cadre d'un bilan complet d'anomalie du développement sexuel (DSD)[2].

II.6. Traitement

La prise en charge thérapeutique de l'HCS vise à maintenir un équilibre thérapeutique et a pour objectifs [1,4–6].

- ➔ Assurer une substitution adéquate en glucocorticoïdes afin de corriger l'insuffisance surrénalienne et de prévenir les crises surrénaliennes, associée ou non à une supplémentation en minéralocorticoïdes si nécessaire pour corriger le déficit en aldostérone et prévenir les troubles hydro-électrolytiques
- ➔ Limiter l'excès d'androgènes surrénaliens afin de prévenir la virilisation précoce, tout en favorisant une croissance staturo-pondérale et une maturation pubertaire harmonieuses de la période néonatale jusqu'à l'adolescence
- ➔ Chez les adolescents et les adultes, le traitement vise également à maintenir une fonction reproductive et une fertilité normale. Il cherche à éviter les complications chroniques liées à une insuffisance ou un excès de médicaments, notamment l'hypercortisolisme iatrogène et ses comorbidités.

II.6.1. Traitement de la Crise Surrénalienne Aiguë

La crise surrénalienne néonatale constitue une urgence médicale absolue nécessitant une intervention immédiate [1,5]. La prise en charge repose sur les mesures suivantes, conformément aux recommandations de l'Endocrine Society 2018 [15]:

Correction des perturbations hydro-électrolytiques :

- Perfusion du sérum physiologique (NaCl 0,9%) : 10-20 ml/kg en bolus intraveineux à répéter selon la réponse clinique
- Correction de l'hyponatrémie : en évitant toute correction trop rapide (risque de myélinolyse centropontine) ; la correction ne doit pas dépasser 10-12 mmol/l par 24 heures [27]
- Correction rapide de l'hyperkaliémie par des mesures telles que le calcium intraveineux, l'insuline associée au glucose ou le bicarbonate selon la gravité [28].
- Correction de l'hypoglycémie si présent Dextrose : 0,5-1g/ kg en bolus (dose unique maximale de 25 g) puis perfusion lente à un débit de 2 à 3 mL/minute. [1,5]
- Corticothérapie d'urgence : l'administration de doses de stress d'hydrocortisone en intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) :50 à 100 mg/m² ou d'une dose néonatale de 25 mg, suivie de 100 mg/m² / jour toutes les 6 heures. [1,5]

En pratique pédiatrique clinique : 5 mg/kg/jour en 3-4 prises (toutes les 6-8 heures) est fréquemment utilisé dans les unités pédiatriques.

II.6.2. Traitement Substitutif au Long Cours

❖ Glucocorticoïde : Hydrocortisone

L'hydrocortisone est le traitement substitutif de choix en raison de sa courte demi-vie et de son impact minimal sur le ralentissement de la croissance et permet aussi de mimer le rythme circadien physiologique de sécrétion du cortisol [1, 4,5].

Doses recommandées selon l'âge :

- Nourrisson (< 12 mois) : 10-15 mg/m²/jour en 3 prises
- Enfant : 8-10 mg/m²/jour en 3 prises
- Adolescent : 6-8 mg/m²/jour en 2-3 prises
- Adulte : 15-25 mg/jour en 2-3 prises

❖ **Minéralocorticoïde : Fludrocortisone**

La fludrocortisone est le minéralocorticoïde de substitution indispensable dans la forme avec perte de sel afin de prévenir les crises surrénaliennes et d'optimiser la croissance et le développement [1,4,5].

Posologie : 0,05 à 0,2 mg/jour (50 à 100 µg/j) per os, en une seule prise quotidienne. La dose est ajustée en fonction de la pression artérielle, de la kaliémie et de la rénine plasmatique.

Un apport sodé complémentaire (NaCl 1-2 g/jour) est recommandé chez le nourrisson en raison de l'immaturité fonctionnelle tubulaire rénale et de la faible teneur en sodium du lait maternel [1,2,5].

II.6.3. Règles de supplémentation en situation de stress (Sick Day Rules)

L'éducation des parents et des patients concernant les symptômes, la prévention et le traitement d'urgence des crises surrénaliennes est un aspect crucial de la prise en charge de l'HCS.

Ces situations de stress sont notamment une fièvre (> 38,5°C), une gastro-entérite avec déshydratation, une intervention chirurgicale majeure nécessitant une anesthésie ou un traumatisme. Dans ces conditions la dose d'hydrocortisone doit être augmentée 2 à 3 fois (règle des « trois fois la dose ») afin de prévenir la décompensation surrénalienne. Si la prise orale est impossible, une injection intramusculaire d'hydrocortisone (50 -100 mg/m²) doit être administrée [1,4,29].

II.6.4. Modalités de surveillance et suivi

Le suivi de l'HCS doit être assuré par une équipe pédiatrique spécialisée, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire. Les modalités de surveillance recommandées comprennent [1,4,15]:

✓ **Clinique :**

- Suivi de la taille et des mesures anthropométriques chez les patients pédiatriques
- Contrôle de la pression artérielle
- Évaluation du développement pubertaire et de l'âge osseux

✓ **Biologique** (tous les 3-6 mois) :

- 17-OHP (en pic matinal, avant la première prise d'hydrocortisone)
- Androstènedione, testostéronémie
- Rénine plasmatique (pour ajuster la fludrocortisone)
- Ionogramme sanguin

✓ **Radiologique :**

- Radiographie du poignet gauche (âge osseux) : au moins 1 fois par an
- Échographie testiculaire (garçon) pour dépistage des TART à partir de la puberté.

Pour les patients atteints d'HCA classique ou les femmes atteintes d'HCA non classique présentant des problèmes de fertilité, nous recommandons une prise en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée dans cette pathologie, comprenant des endocrinologues, des gynécologues et des généticiens [4,30].

II.6.5. Prise en Charge de l'Anomalie de différenciation sexuelle

Les enfants présentant une anomalie de différenciation sexuelle peuvent nécessiter une chirurgie génitale reconstructrice si leurs parents optent pour cette approche. Une équipe multidisciplinaire comprenant un endocrinologue pédiatrique, un urologue, un chirurgien et un anesthésiste qui doivent discuter en détails les risques et les bénéfices d'une intervention chirurgicale précoce ou différée avec les parents afin de garantir une prise de décision éclairée [1,4].

Chez les enfants 46 XX atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) classique et élevés comme des filles, une intervention chirurgicale est souvent nécessaire pour réduire la clitoromégalie et corriger la fusion postérieure afin de faciliter les rapports sexuels [1,4].

Le moment optimal de l'intervention chirurgicale (précoce ou tardive) demeure un sujet de recherche actif. De nombreux experts et organisations de défense des droits humains préconisent désormais une intervention chirurgicale différée en raison du risque d'interventions répétées [31], des préoccupations potentielles liées à l'identité de genre et des problèmes juridiques découlant de l'exclusion de l'enfant du processus décisionnel [1].

En attendant des données plus définitives, les professionnels de santé devraient présenter toutes les informations pertinentes et discuter des controverses entourant la chirurgie précoce et différée afin de favoriser une prise de décision éclairée [1,32]. Dans les cas où une intervention chirurgicale est envisagée, celle-ci est généralement réalisée à 6 mois pour la clitoridoplastie et entre 1 et 3 ans pour la vaginoplastie, par des chirurgiens pédiatriques spécialisés dans les centres de référence DSD (Disorder of Sex Development) [1,33,34].

II.6.6. Traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales non classique

Par définition, l'hyperplasie congénitale des surrénales non classique n'implique pas d'insuffisance surrénalienne. Les recommandations ne préconisent pas de traitement systématique par glucocorticoïdes chez les personnes asymptomatiques [5,15].

Un traitement par corticoïdes est donc recommandé [1,4]:

- ❖ chez les enfants présentant une puberté précoce, une progression pubertaire rapide et une avance de l'âge osseux,
- ❖ chez les adolescents présentant une virilisation manifeste,
- ❖ chez la femme adulte, les indications de traitement comprennent l'hirsutisme et l'infertilité. L'hydrocortisone (15 à 20 mg) en trois prises égales est administrée avant la conception et poursuivie pendant toute la grossesse afin de réduire le risque de fausse couche.

Une fois les objectifs de fertilité atteints, l'hirsutisme et l'acné peuvent être pris en charge par des contraceptifs oraux, associés ou non à la spironolactone.

II.6.7. Conseil génétique

Un conseil préconceptionnel revêt une importance majeure chez les couples à risque d'avoir un enfant atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales classiques. Cette affection survient lorsque les deux parents sont porteurs d'au moins une variante allélique sévère. Dans la population générale, la fréquence de ces variantes est estimée à environ 1 sur 60, soit près de 2 %. Afin d'assurer un conseil adapté, les deux parents doivent subir des tests génétiques et biochimiques. Si ces tests révèlent que le partenaire n'est pas porteur d'une variante sévère, ou que la femme est porteuse d'une forme allélique moins sévère, une grossesse peut être envisagée sans risque de forme classique chez l'enfant. Néanmoins, le risque de forme non classique persiste [4,33].

II.6.8. Nouvelles Perspectives Thérapeutiques

Des avancées thérapeutiques significatives sont en cours d'évaluation pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'HCS [1,5]:

- Hydrocortisone à libération modifiée (Plenadren®, Chronocort®) : formulations permettant de mimer plus fidèlement le rythme circadien de sécrétion du cortisol, avec une dose unique ou biphasique par jour [35].
- Antagonistes du récepteur à la CRH (crinécerfont) et antagonistes du récepteur aux androgènes : en cours d'essais cliniques de phase III, ciblant la réduction de la production androgénique indépendamment de la corticothérapie [36,37]
- L'abiratérone, un inhibiteur du CYP17A1, a réduit la production d'androgènes à partir de précurseurs élevés lors d'une étude de phase 1 d'escalade de dose chez la femme adulte, suggérant son potentiel en tant qu'adjuvant aux traitements actuels [36]. Une étude de phase 1/2 chez l'enfant est en cours avec les mêmes objectifs.

- BBP-631, une thérapie génique en phase de développement précoce, vise à traiter l'hyperplasie congénitale des surrénales en favorisant la production endogène de cortisol dans les glandes surrénales [1].

II.7. Complications

Parmi les différentes anomalies génétiques à l'origine d'une hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), le déficit en 21-hydroxylase est le plus étudié. Les complications sont fréquentes:

- Une exposition excessive aux androgènes (hyperandrogénisme) entraîne *une petite taille (un score de taille adulte moyen inférieur de 1,4 écart-type 10 cm à la moyenne de la population)[38], une virilisation progressive chez les femmes, une fertilité réduite* et d'autres complications [1,6,39].
- Une exposition à des doses supraphysiologiques de stéroïdes, responsable d'une toxicité liée aux glucocorticoïdes entraîne *une diminution de la densité minérale osseuse et l'augmentation du risque de fractures* [6,41,42].
- Un risque accru de maladies cardiométaboliques: *l'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, une altération de l'homéostasie du glucose, fibrillation auriculaire* [1,5,6,39]
- Un déficit en aldostérone peut entraîner : *un retard de croissance, une hypovolémie et un choc*. Par ailleurs, les complications liées à une administration excessive de minéralocorticoïdes: *une hypertension persistante, une hypokaliémie et un risque accru de troubles cardiométaboliques* [1,5,6,39].
- Une autre complication affectant la qualité de vie des hommes atteints d'HCS classique est le développement de tumeurs testiculaires à cellules surrénaliennes résiduelles (TTCS) chez 30 à 50 % des adolescents et des hommes. Un dépistage annuel par échographie testiculaire doit débuter à la puberté [1,5,6,39].
- Chez les hommes, la fertilité est altérée en raison d'un hypogonadisme hyper- ou hypogonadotrope ou par le biais de TART et Chez la femme, des taux élevés d'androgènes et de 17OHP entraînent des irrégularités menstruelles et des cycles anovulatoires [1,5,6,39,40].

- les myélolipomes surrénaliens ont tendance à atteindre une taille importante, même en cas d'intensification du traitement par glucocorticoïdes, et peuvent nécessiter une exérèse chirurgicale en raison de leur effet de masse [1,6,39,40,43].
- Des études ont montré une prévalence plus élevée d'anxiété, de dépression, d'abus d'alcool, de troubles de la personnalité et de tendances suicidaires chez les patients de sexe masculin, et de troubles de l'adaptation chez les patientes atteintes d'HCS classique, comparativement aux témoins. [24,31,39,44].

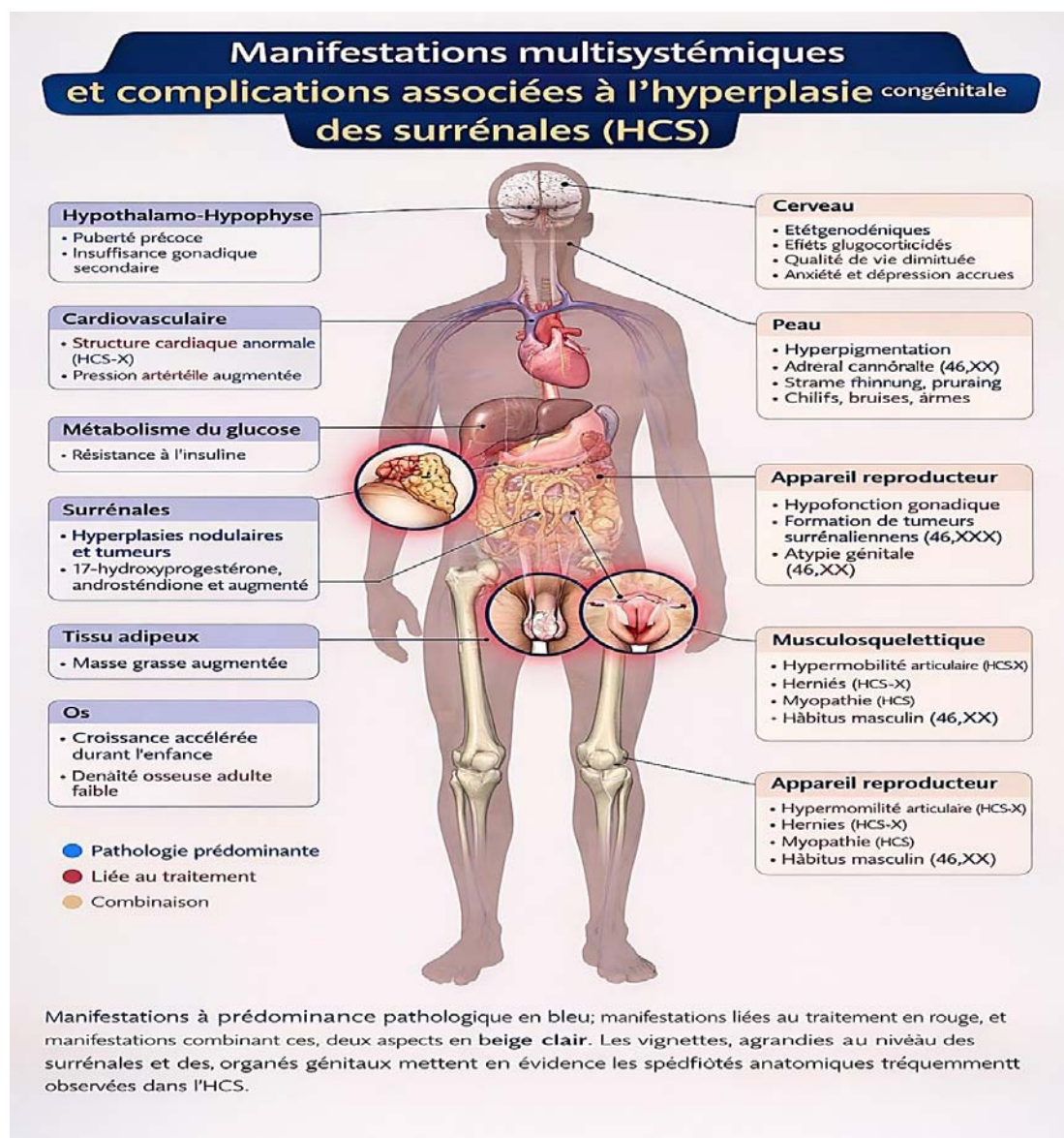


Figure 5 : Manifestations systémiques et complications liés à l'hyperplasie congénitale [39].

II.8. Pronostic

La plupart des études et essais cliniques à long terme portent sur l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase (21-OH), tandis que des cas isolés ou de petites séries de cas sont disponibles pour d'autres variantes rares [1,5].

Le pronostic de l'hyperplasie congénitale des surrénales est multidimensionnel et hautement dépendant de la précocité diagnostique, de la qualité du traitement substitutif et du contexte socio-économique. Dans les pays à hautes ressources dotés de programmes de dépistage néonatal, l'HCS est devenue une pathologie chronique compatible avec une vie quasi-normale [15,26,40].

À l'inverse, ce pronostic favorable demeure inégalement réparti à l'échelle mondiale, avec une mortalité néonatale autour de 40-70% [5] dans les régions d'Afrique subsaharienne à ressources limitées, le pronostic demeure sévèrement compromis sur tous les axes : vital, statural, reproductif, psychologique et métabolique [5,15,40].

Les patients atteints d'HCS présentent des taux de mortalité plus élevés que la population générale, de 1,5 à 5 fois supérieurs. La crise surrénalienne demeure la principale cause de mortalité [1,5,40].

Des traitements expérimentaux utilisant l'hormone de croissance et des analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) pour retarder la puberté ont démontré un gain de taille moyen de 7,3 cm [1,45].

Les personnes atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) présentent un risque accru d'altération de leur qualité de vie en raison de plusieurs facteurs, notamment des problèmes de santé chroniques, une petite taille, une virilisation progressive, la nécessité d'interventions chirurgicales répétées, des résultats esthétiques post-opératoires insatisfaisants et des difficultés liées à la fonction sexuelle et à la fertilité [5,6,39,40].

De plus, l'impact psychologique du déficit en 21-hydroxylase mérite une attention particulière [1,44].

La prévalence des anomalies métaboliques, notamment l'obésité, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et le SOPK, est élevée, que ce soit en raison de la maladie elle-même ou d'un traitement par glucocorticoïdes.

Cette maladie, ainsi que ses complications thérapeutiques et ses conséquences à long terme, représentent un défi majeur pour les patients et les professionnels de santé. Bien que les nouvelles thérapies soient prometteuses, leur efficacité et leur innocuité à long terme restent à démontrer [1,5,39,40].

III. OBSERVATION

III.1. Observation clinique N°1

Il s'agit d'un nourrisson âgé de 6 mois et demi, amené par ses parents aux urgences pédiatriques du Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge (CHUK) pour des Vomissements post-prandiaux (2 épisodes), apathie et un refus de s'alimenter sur un terrain de cardiopathie congénitale de type communication inter-auriculaire (CIA) connue et suivie. Il est le 5ème enfant de la famille.

La mère est âgée de 42 ans avec une formule obstétricale gestité 7, parité 5, enfants vivants 2, 3 décédés et 2 fausses couche, sans antécédents particuliers et le père est âgé de 46 ans, mariés légalement, sans notion de consanguinité signalée mais pas de bilans réalisés. Il est à noter dans les antécédents familiaux le décès de 3 enfants de la fratrie à des âges similaires, vers 2 à 3 mois de vie, dans un contexte de déshydratation.

La grossesse a été suivie avec 4 consultations prénatales (CPN) et 4 échographies obstétricales. Les bilans biologiques réalisés au cours de la grossesse étaient revenus sans particularités. Aucune anomalie fœtale n'avait été signalée lors du suivi prénatal. Le calendrier vaccinal était en cours selon le programme national de vaccination du Burundi.

Le nourrisson est né à terme, par voie basse, avec un poids de naissance de 4 000 g (entre les 90^e et 97^e percentiles correspondant à une macrosomie modérée). Il a eu une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Il avait néanmoins nécessité une hospitalisation en unité de néonatalogie à la naissance (Fig 6) pour une hypoglycémie à 1,9 mmol/L associée à des troubles ioniques à type d'hyponatrémie à 127 mmol/L. Il a été pris en charge pendant trois semaines.



Figure 6 : Hospitalisation à la naissance

La symptomatologie a débuté 2 jours avant son admission aux urgences pédiatriques du CHUK, le nourrisson avait été pris en charge dans une clinique proche de sa localité pour toux sèche, rhinorrhées et vomissements survenant à l'effort de toux (deux à trois épisodes), sans notion de fièvre. Les bilans biologiques réalisés à cette occasion étaient revenus sans particularités. Un traitement par antibiothérapie à base d'amoxicilline avait été instauré.

Devant la persistance des symptômes, l'apparition d'une fièvre et l'aggravation de son état général (un refus de téter et une apathie croissante) la famille a décidé de consulter aux urgences pédiatriques du CHUK.

Lors de son examen physique initial, le nourrisson était éveillé mais apathique. Les paramètres vitaux retrouvaient une fièvre à 38,8°C, une tachycardie sévère à 173 battements par minute et une saturation en oxygène normale à 99 % en air ambiant. Sur le plan anthropométrique, le poids était de 4 800 g, la taille de 59 cm et le périmètre crânien de 41 cm. Le périmètre brachial était mesuré à 11,3 cm. L'évaluation anthropométrique selon les courbes de référence retrouvait un indice taille/âge et un indice poids/âge tous deux inférieurs au 3^{ème} percentile, un indice poids/taille et un périmètre crânien/âge situés entre le 3^{ème} et le 15^{ème} percentile, définissant un tableau de malnutrition aiguë modérée sur fond de malnutrition chronique.

Sur le plan cutanéomuqueux, la cavité buccale était sèche et des yeux enfoncés dans les orbites (signes de déshydratation) (Fig 7).



Figure 7 : Nourrisson apathique et déshydraté

L'examen des organes génitaux externes (OGE) révélait une anomalie avec absence de gonades palpables au niveau des bourses (Fig 8). L'examen neurologique retrouvait une conscience normale ; la fontanelle antérieure était de taille trop réduite pour être correctement interprétée.

Le reste de l'examen clinique était sans particularité notable.



Figure 8 : Hyperpigmentation avec testicules non palpable

Les hypothèses diagnostiques évoquées étaient à l'admission : une probable infection bactérienne ou une virose, un paludisme et une pneumopathie présumée bactérienne sur terrain de cardiopathie congénitale et malnutrition chronique.

Les bilans réalisés comprenaient :

Bilans biologiques :

- NFS qui avait montré : une hyperleucocytose à 21 000/mm³ à prédominance neutrophile (polynucléaires neutrophiles à 11 000/mm³), une anémie normochrome normocytaire à 8,6 g/dl, une thrombocytose à 480 000/mm³
- La goutte épaisse était négative, écartant une origine palustre.
- Une CRP élevée à 48 mg/L, orientant vers un syndrome inflammatoire d'allure infectieuse.

- Fonction rénale : retrouvait une insuffisance rénale avec une urée à 31,91 mmol/L et une créatininémie à 206 µmol/L
- Ionogramme sanguin : avait objectivé une hyponatrémie sévère à 122 mmol/L, une hyperkaliémie à 6,56 mmol/L et une chlorémie à 98,2 mmol/L.

Les autres bilans paracliniques :

- La Radiographie pulmonaire était sans particularité.
 - L'échographie testiculaire avait objectivé des bourses vides avec un aspect évocateur de cryptorchidie bilatérale.
 - L'échocardiographie a conclu à une CIA ostium secundum avec des cavités cardiaques droites légèrement dilatées, et l'ECG retrouvait une tachycardie sinusale.
- *Le diagnostic retenu* : Sepsis du Nourrisson sur un terrain polymalformatif et avec une malnutrition aiguë modérée sur fond chronique
- La Prise en charge pédiatrique a été débutée devant le tableau de déshydratation avec troubles ioniques sévères.

Une prise en charge symptomatique urgente a été instaurée dès l'admission :

- Pose d'une voie veineuse permettant l'administration de NaCl 9‰ à 20 ml/kg/h en bolus sur 20 min.
- Puis perfusion d'entretien à base de G5% : 100 cc/kg/jr + 2g(10 mEq/kg/j) NaCl 10%/24h pour la prise en charge de l'hyponatrémie
- Nébulisation au salbutamol (1,25 mg dans 2,5 cc de NaCl) et du gluconate de calcium (une ampoule de 10 cc dans le lait artificiel) ont été associés pour la prise en charge de l'hyperkaliémie.
- Une antibiothérapie par Céfotaxime à 200 mg/kg/j, soit 240 mg toutes les 6 heures en intraveineux direct, a été instaurée devant le tableau de Sepsis.

La réévaluation à 2 heures a retrouvé une régression des signes de déshydratation et une diurèse conservée. L'ionogramme de contrôle à H4 avait retrouvé une natrémie

remontée à 129 mmol/L mais une hyperkaliémie persistante à 6,74 mmol/L, motivant la poursuite des nébulisations, du gluconate de calcium et la perfusion, avec mise à jeun et surveillance rapprochée des paramètres vitaux, de la diurèse et des vomissements.

À J2, l'évolution clinique était favorable, avec une hémodynamique stable, l'absence de vomissements et de toux, absence de signes de déshydratation, et un bon examen neurologique. Le bilan biologique de contrôle a retrouvé une normalisation de la fonction rénale (créatininémie à 24 μ mol/l, urée à 4,2 mmol/l) et une natrémie à 137 mmol/L mais l'hyperkaliémie encore à 6,47 mmol/L.

Devant cette amélioration partielle clinico-biologique, l'alimentation a été reprise per os avec hydratation par SRO à volonté, et une alimentation thérapeutique prête à l'emploi (ATPE) a été instaurée.

Cependant, à J4, le nourrisson avait présenté une reprise des vomissements et un refus de s'alimenter, sans fièvre, mais l'état général était conservé.

Le bilan ionique réalisé à ce moment avait retrouvé une hyponatrémie à 128,2 mmol/L, une hyperkaliémie à 7,4 mmol/L et une chlorémie à 115 mmol/L, avec une fonction rénale normalisée (urée à 4,7 mmol/L, créatininémie à 19 μ mol/L) et une glycémie capillaire normale à 5,4 mmol/L. Trois séances de nébulisations au salbutamol toutes les 20 minutes associées à du gluconate de calcium ont été réalisées. Le contrôle de l'ionogramme réalisé à H6 avait retrouvé une natrémie à 137 mmol/L et une kaliémie à 7,2 mmol/L, soit une correction partielle. A ce moment, on avait pensé à une fausse hyperkaliémie, il a été recommandé de réaliser les prélèvements sans garrot afin d'éviter les fausses hyperkaliémies par hémolyse.

À J8 d'hospitalisation les paramètres vitaux étaient normaux et les vomissements avaient cessé, la diurèse était conservée chez un nourrisson qui gardait des signes de déshydratation. Cependant, un ionogramme réalisé à ce moment retrouvait une natrémie à 133 mmol/L et une kaliémie alarmante à 8,58 mmol/L, avec une urée à 8,6 mmol/l et une créatininémie à 56,64 μ mol/L.

La NFS de contrôle retrouvait la leucocytose à 10 500/mm³, une hémoglobine à 11 g/dl et des plaquettes à 479 000/mm³. La prescription de Kayexalate en suspension à 1 g/kg/j n'a pu être honorée faute de disponibilité du produit ; il y a été substitué de l'insuline ordinaire diluée (1 cc/kg dans 5 cc/kg de G10%, perfusée sur 4 à 6 heures).

C'est devant la récurrence et la persistance inexpliquée des troubles ioniques malgré un traitement symptomatique bien conduit que la suspicion d'un syndrome de perte de sel d'origine surrénalienne a été émise.

Un ionogramme urinaire des 24 heures a été réalisé, retrouvant une natriurèse élevée à 72,81 mmol/L, une kaliurèse basse à 69,1 mmol/L et une chlorurie à 64,5 mmol/L, confirmant la fuite rénale de sodium par déficit en aldostérone.

À J11 d'hospitalisation, le nourrisson présentait à nouveau un refus de s'alimenter, sans vomissements, avec des signes cliniques de déshydratation (pli cutané, yeux enfoncés) mais une diurèse conservée. L'ionogramme a retrouvé une hyponatrémie à 127 mmol/L et une hyperkaliémie à 7,24 mmol/L.

Une réhydratation par sonde naso-gastrique a été instaurée en urgence avec réévaluation à deux heures retrouvant la regression des signes de déshydratation. Les dosages hormonaux réalisés retrouvaient une progestéronémie massivement élevée à 180 ng/ml (valeurs normales : 0,2–1,5 ng/ml) et une cortisolémie basse 188,17 nmol/l (valeurs normales : 201–536 nmol/l),

➤ Devant l'ensemble tous les éléments cliniques et biologiques présents, le syndrome de perte de sel a été confirmé : Un traitement substitutif par Hydrocortisone injectable à 2 mg/kg toutes les 6 heures en intraveineux direct a été débuté, associé à des nébulisations au Salbutamol, du gluconate de calcium et une perfusion de G5% 250 cc additionnée de 2g (10 mEq/kg/j) de NaCl hypertonique 10%.

L'ionogramme de contrôle réalisé après introduction de l'hydrocortisone a retrouvé une natrémie normalisée à 139 mmol/L et une kaliémie en baisse à 4,9 mmol/L.

Les dosages hormonaux réalisés dans ce contexte comme une progestéronémie élevée qui témoigne le blocage enzymatique majeur en amont de la 21-hydroxylase et une hypocortisolémie, qui est interprétée comme insuffisante au regard du niveau de stress métabolique présenté par l'enfant et au vu du contexte clinique.

- Le diagnostic d'Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS), forme classique avec perte de sel, par déficit en 21-hydroxylase, a ainsi été retenu devant l'association : d'une hyponatrémie récurrente, d'une hyperkaliémie sévère, d'une natriurèse élevée confirmant la fuite rénale de sodium, d'une progestéronémie massivement élevée, d'une anomalie avec cryptorchidie bilatérale, et d'un contexte familial très évocateur avec trois décès dans la fratrie à un âge similaire dans un tableau de déshydratation sévère.

L'évolution sous hydrocortisone injectable s'est révélée favorable, avec disparition des vomissements, reprise de l'alimentation et prise pondérale significative à 5 600 g (gain de 800 g dans 3 jours). L'ionogramme de contrôle retrouvait une natrémie à 132,9 mmol/l et une kaliémie à 4,61 mmol/l, permettant d'envisager le relais per os.

Le relais per os par Hydrocortisone comprimé à 30 mg/m²/j, soit un demi-comprimé de 20 mg par jour, a été instauré. Cependant, le contrôle ionique au lendemain du relais retrouvait une hyponatrémie à 127 mmol/L et une hyperkaliémie à 6,6 mmol/L, témoignant d'une insuffisance de la substitution glucocorticoïde seule et de la nécessité d'une substitution minéralocorticoïde complémentaire. La fludrocortisone à 100 µg/jour a alors été introduite.

Le contrôle ionique à J2 sous fludrocortisone retrouvait une natrémie à 129 mmol/L et une kaliémie à 4,88 mmol/L, avec des apports de NaCl 10% poursuivis à 10 mEq/kg/jour. La sortie a été accordée après obtention d'un contrôle ionique satisfaisant après 5 jours.

Le caryotype associé à un bilan génomique complet (panel DSD — Disorder of Sex Development) n'a pas pu être réalisé afin de préciser le statut chromosomique et le mécanisme moléculaire sous-jacent.

- À la sortie, les mesures suivantes ont été prescrites et planifiées :
 - la poursuite de l'hydrocortisone per os à dose substitutive adaptée à la surface corporelle (30 mg/m²/j) ou 50–100 µg/jour, avec surveillance clinique et biologique régulière et adaptation ultérieure selon la tolérance et les contrôles ioniques.
 - Pour le Rendez-vous fixé à 2 semaines après la sortie: l'Ionogramme de contrôle a montré une natrémie à 132,4 mmol/l et une kaliémie à 4,2 mmol/l,
 - Après 1 Mois sous traitement substitutif, l'Ionogramme de contrôle était normal (Na : 138 mmol/l et K 3,96 mmol/l) avec prise pondérale : son Poids était à 6200g et une taille de 66 cm mais les projections sur les courbes de croissance note un retard staturo-pondérale et ces mesures anthropométriques étaient inférieures au 3^{ème} percentile
- Un suivi multidisciplinaire a été organisé impliquant :
 - Un Pédiatre et un Endocrinologue pour la gestion à long terme de la substitution hormonale,
 - Un Urologue pour la prise en charge de la cryptorchidie bilatérale;
 - Un Cardiologue pour le suivi de la CIA ostium secundum.
 - Une éducation thérapeutique de la famille a été conduite pour qu'elle puisse reconnaître rapidement les signes d'une crise surrénalienne (Fiche pratique remise), et la nécessité d'une consultation en urgence.

Il est toujours en cours de suivi après 1an et aucun signe clinique d'insuffisance surrénalienne aiguë n'est réapparu depuis la sortie d'hospitalisation sauf au cours des infections aiguës. Cependant, nous notons aussi une stagnation des courbes de croissance staturale et pondérale restant inférieures au 3^{ème} percentile (poids à 8400g, Taille 69 cm, PB 11,9cm) avec retard du développement moteur. Une TA à 100/60 mmHg (95^e percentile).



Figure 9 : Evolution pour le 1^{er} cas

a. Evolution à 1 an 3 Mois, position debout avec appui acquise mais absence de marche

b. A 1an 6Mois, position debout sans appui mais avec retard à la marche

Poids à 8600 g, Taille de 71 cm (toujours < 3^e percentile) PB : 12,1 cm : Retard de croissance staturo –pondérale et une TA à 105/55 mmHg (95^e percentile)

- **Les bilans de contrôle hormonal** après 1an montrent : Cortisolémie à 250 nmol/l et Progéstéronémie à 28 ng/ml.

III.2. Observation clinique N°2

Il s'agit d'un nourrisson de sexe indifférencié, âgé de 1 mois et 3 jours, amené aux urgences pédiatriques par sa famille pour des vomissements alimentaires post-prandiaux précoces récidivants et un refus de téter évoluant depuis le jour même de la consultation. Il est le 2^{ème} enfant dans une fratrie de 2 enfants.

La mère est âgée de 41 ans, gestité 3, parité 2, 1 fausse couche et n'a pas d'antécédents pathologiques particuliers et le père est âgé de 58 ans, mariés légalement. On ne voit pas de notion de consanguinité signalée.

La grossesse a été suivie par 2 consultations prénatales (CPN) et 4 échographies obstétricales. Les bilans biologiques réalisés au cours de la grossesse étaient revenus sans particularités. Aucune anomalie fœtale n'avait été signalée lors du suivi prénatal.

Le nourrisson était né à terme (39 SA), par césarienne programmée pour présentation en siège sur utérus cicatriciel, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Son poids de naissance était de 3 100 g. L'allaitement artificiel a été introduit pendant les trois premiers jours de vie, puis il y a eu une transition vers un allaitement maternel exclusif bien toléré. Le calendrier vaccinal était en cours et suivi selon le programme national de vaccination du Burundi.

La symptomatologie a débuté de façon aiguë le jour de la consultation par des vomissements alimentaires post-prandiaux précoces, constitués de lait caillé, de grande abondance et récidivants, avec 3 épisodes recensés dans la journée. En dehors des vomissements, un interrogatoire approfondi a permis de retrouver une somnolence inhabituelle et une perte pondérale évoluant depuis la naissance.

Lors de son examen physique initial, le nourrisson était éveillé mais apathique, apyrétique à 36,9°C, avec une tachycardie à 156 bpm et une polypnée à 48 cycles/min. Le poids était de 2 800 g (perte de 300 g par rapport au poids de naissance (-9,7 %)). La taille était de 51 cm et le périmètre crânien de 36 cm.

La glycémie capillaire était normale à 4,5 mmol/l.

L'évaluation anthropométrique retrouvait un poids/taille, un poids/âge et une taille/âge tous inférieurs au 3ème percentile, témoignant d'un retard staturo-pondéral sévère, mais avec un périmètre crânien conservé entre le 15^{ème} et le 50^{ème} percentile. Sur le plan cutanéomuqueux, la cavité buccale était propre mais sèche, évoquant une déshydratation débutante des muqueuses.

L'examen des organes génitaux externes (OGE) révélait un tableau d'anomalies de différenciation sexuelle avec une hypertrophie clitoridienne prenant un aspect de micropénis, des grandes lèvres avec hyperpigmentation, complètement fusionnées réalisant un aspect de bourses vides, et l'absence des deux gonades à la palpation du scrotum.



Figure 10 : Organes génitaux externes avec une virilisation marquée associant une hypertrophie clitoridienne importante, une fusion quasi complète des grandes lèvres avec hyperpigmentation, sans gonades palpables classé au stade IV de l'échelle de Prader.

Devant ce tableau clinique, L'hypothèse diagnostique la plus probable a été :

L'Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) devant l'association d'un syndrome de perte de sel, d'une indifférenciation sexuelle chez un sujet 46, XX présumé, et de l'âge avancé des parents constituant un facteur de risque d'anomalie génétique.

Bilans biologiques réalisés à l'admission ont montré :

- A la NFS : leucocytes 12 000/mm³, hémoglobine 14,2 g/dl, plaquettes 792 000/mm³
- Bilan rénale : Urée 3,91 mmol/L (normale), Créatinine 56,12 µmol/L
- A l'Ionogramme sanguin : sodium 111,4 mmol/L (hyponatrémie sévère), potassium 6,75 mmol/L (hyperkaliémie sévère), chlore 82,5 mmol/L (hypochlorémie)

Bilans morphologiques :

- Échographie abdomino-pelvienne : n'a pas visualisé le rein droit et a révélé un utérus vide sans visualisation des ovaires
- Échographie transfontanellaire (ETF) : était normale
- Échocardiographie a objectivé un foramen ovale perméable (FOP) sans retentissement hémodynamique et une mésocardie
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) : a confirmé une agénésie rénale droite et a également montré une formation kystique pelvienne non spécifique

Les bilans étiologiques comme le caryotype et le bilan génomique complet (panel DSD) n'ont pas pu être réalisés ainsi que l'IRM pelvienne.

- Devant ce faisceau d'arguments constitués de signes cliniques et biologiques, le diagnostic retenu a été d'hyperplasie congénitale des surrénales dans forme classique avec perte de sel, sur terrain polymalformatif (rein unique gauche fonctionnel, une mésocardie avec foramen ovale perméable sans retentissement hémodynamique, et une formation kystique pelvienne non spécifique).
- La prise en charge thérapeutique a été débutée dès l'admission par :
 - une réhydratation intraveineuse au G5% à 100 cc/kg soit 280 cc/24 heures,
 - une correction de l'hyponatrémie par NaCl hypertonique 10% (1g dans G5%),
 - un antiémétique par Ondansétron à raison de 0,15 mg/kg/jour soit 0,42 mg toutes les 12 heures, et une nébulisation par du salbutamol 1,25 mg dans 3cc de NaCl toutes les 8heures pour la prise en charge symptomatique de l'hyperkaliémie.

Ce traitement maintenu jusqu'à J4, s'est révélé insuffisant, avec persistance de l'hyponatrémie, de l'hyperkaliémie et des épisodes de vomissements. Un bilan hormonal a été réalisé et a révélé une Progestéronémie à 133 ng/ml (valeur massivement élevée attestant un bloc enzymatique en amont de la 21-hydroxylase et Cortisolémie à 107,37 nmol/l (hypocortisolémie)

L'ionogramme urinaire n'a pas été réalisé par manque d'échantillon des 24h.

➤ A partir de J6 d'hospitalisation, une corticothérapie substitutive par l'hydrocortisone a été introduite. Une dose de charge a été débutée à 5 mg/kg/jour en 3 prises toutes les 8 heures et il y avait ajustement progressif des doses selon l'amélioration clinico-biologique. L'évolution a été rapidement favorable sous corticothérapie.

Dès J8 d'hospitalisation, les vomissements avaient cédé avec un bon état général rétabli et un poids à 3000 g. Cette amélioration clinique s'est maintenue jusqu'à J11. Sur le plan biologique, une normalisation complète des perturbations ioniques a été obtenue dès J2 de corticothérapie (J8 d'hospitalisation) : les résultats d'ionogrammes effectués ont évolué comme suit :

- Pour la natrémie : Na^+ à 139 mmol/l à J8 puis 141,4 mmol/l à J11
- Pour la kaliémie : K à 4,95 mmol/l puis 5,08 mmol/l.

Cette réponse thérapeutique remarquable a confirmé à posteriori le diagnostic d'insuffisance surrénalienne par HCS et la pertinence de la corticothérapie substitutive.

À la sortie à J11, les mesures thérapeutiques et de suivi adoptés comprenaient :

- la poursuite de l'hydrocortisone per os à 2 mg/kg/jour en décroissance progressive ;
- l'introduction envisagée de la fludrocortisone (minéralocorticoïde) ;
- une surveillance régulière du bilan ionique après 2 semaines d'introduction de la fludrocortisone ;
- la réalisation d'une IRM pelvienne à distance pour caractérisation de la formation kystique pelvienne ;

- un suivi multidisciplinaire a été programmé, impliquant la pédiatrie, la néphrologie (rein unique) et la cardiologie (FOP et mésocardie) ;
 - une information et une éducation thérapeutique de la famille ont été débutées avant la sortie (Fiche pratique remise).
- Après 1 Mois sous traitement substitutif : l'ionogramme de contrôle était normal (Na : 142,4 mmol/l et K 4,9 mmol/l) avec prise pondérale : Son poids était à 3200g et une taille de 57cm
- 3 Mois après : l'ionogramme de contrôle a montré Na : 136,4 mmol/l et K 4,88 mmol/l. Son Poids était à 5400 g et une taille de 63cm à 6 mois (Z-score estimé : entre -1 et -2 DS) avec une taille normale entre le 15^e - 50^e percentile
- Actuellement à 8 mois, l'évaluation anthropométrique retrouve un poids/taille, un poids/âge et une taille/âge pour un poids de 6900g avec une taille de 67 cm à 8 mois : Z-score estimé : entre -1 et -2 DS, une taille normale entre le 15^e - 50^e percentile, Pas de retard statural. La TA à 95/60 mmHg (TA entre 90-95e percentile).



Figure 11 : Evolution actuelle à 8 mois, position assise acquise

IV. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est un groupe de maladies autosomiques récessives dues à un défaut de stéroïdogénèse [1-4].

IV.1. Epidémiologie

Sur le plan épidémiologique, l'HCS par déficit en 21-hydroxylase représente la plus fréquente des maladies génétiques de la stéroïdogénèse, avec une incidence mondiale estimée entre 1/14 000 et 1/18 000 naissances vivantes [1,5,6].

Au Burundi, vue l'absence de dépistage néonatal systématique et des ressources diagnostiques limitées, la prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales n'est pas encore connue.

➤ L'âge au moment du diagnostic

Dans les pays disposant de programmes de dépistage néonatal, le diagnostic de l'hyperplasie congénitale des surrénales est généralement posé dès les premiers jours de vie entre J3-J5 de vie [1,46–48]. En revanche, dans les contextes sans dépistage systématique, l'âge au diagnostic reste plus tardif compris entre 1-2 mois, rapportées au Maroc en 2023 par Bouarab et al [46] où il était de 1,5 mois, en Algérie Laribi R. et Bouayed M [49] où l'âge médian était de 1 mois et en Colombie par Suárez DV et al [50] dans leur série, l'âge médian était de 2 mois. Dans notre observation, le diagnostic du 2ème cas a été posé à un âge proche de la période classique de révélation des formes avec perte de sel, entre 2-4 semaines de vie [5, 15,39].

➤ Le **retard diagnostique** présent au 1^{er} cas, encore plus considérable est une réalité africaine documentée [18,51]. L'étude de Ngo Um et al. en 2022[51] met en évidence un retard diagnostique significatif en milieu camerounais, évoquant des déterminants similaires à ceux identifiés dans notre observation avec un diagnostic posé à 6 mois et demi et qu'on retrouve aussi dans une étude menée en 2017 au Maroc sur 30 cas par M. ZRIGUI Aimad [52], où l'âge moyen variait entre 4 mois et 4ans pour 11 patients.

IV.2. Antécédents

L'hospitalisation néonatale observée chez notre patient correspond probablement à une première décompensation surrénalienne non reconnue, en lien avec la non-spécificité du tableau clinique initial et l'accès limité aux explorations endocrinologiques. Cette situation n'est pas isolée Navarro, Badaru et al.[53] ayant rapporté que 62 % des patients atteints d'HCS-PS présentaient au moins un épisode antérieur de décompensation non diagnostiquée.

Le manque de reconnaissance des signes d'alerte constitue une opportunité diagnostique manquée lors de la consultation initiale, comme rapporté par Onyiriuka et al. [54] qui soulignent que dans 45% des cas d'HCS-PS en Afrique, les premières consultations aboutissent à un diagnostic erroné de pathologie infectieuse, retardant d'autant la prise en charge endocrinologique.

L'antécédent familial est particulièrement évocateur, marqué par la survenue de trois décès similaires au sein d'une même fratrie. Cette observation est cohérente avec les données de Riedl stefan et al. en 2019 [55], qui ont montré que la probabilité qu'une HCS soit en cause dépasse 85 % lorsqu'au moins trois décès néonataux inexplicables surviennent dans un contexte de déshydratation dans une étude menée en Australie.

En effet, la transmission autosomique récessive de l'HCS implique que deux parents porteurs hétérozygotes ont un risque de 25% d'avoir un enfant affecté à chaque grossesse, indépendamment du sexe [1,4,5,9]. Bouarab et al. [46] dans leur étude en 2024, les antécédents familiaux de décès dans la fratrie étaient retrouvés dans 16,3% des cas et M Zrigui Aimad [52], il avait trouvé 26% des cas similaires dans la famille.

IV.3. Présentation clinique

➤ Les anomalies de différenciation sexuelle

Les filles présentent une virilisation des organes génitaux externes à la naissance. La littérature décrit une corrélation globale entre la sévérité du déficit enzymatique et le degré de virilisation en raison d'une exposition fœtale prolongée à une forte concentration d'androgènes [1,4,5].

Dans le cas n°2, chez un nourrisson présumé 46,XX, l'examen des organes génitaux externes mettait en évidence une virilisation majeure classée au stade IV de l'échelle de Prader [2,12]. Cette présentation s'inscrivant dans les formes sévères de virilisation rapportée dans la littérature, Muthusamy et al. [38] ayant montré, dans une série internationale de 419 sujets 46,XX atteints d'HCS classique, une prédominance des stades III (38%) et IV (32%).

Dans le cas n°1, chez un nourrisson présumé 46 XY, l'examen des organes génitaux externes mettait en évidence une cryptorchidie bilatérale confirmée à l'échographie, associée à des bourses vides et à une hyperpigmentation scrotale.

A moins de bénéficier un dépistage néonatal, les nourrissons de sexe masculin ne présentent pas d'anomalies de différenciation sexuelle qui pourraient alerter les médecins et les orientant vers un diagnostic d'une HCS. [56–58].

La cryptorchidie bilatérale observée dans notre cas constitue une anomalie susceptible d'être rencontrée dans diverses pathologies endocriniennes ou génétiques [7,15]. Il est notable que cette anomalie ait été identifiée lors du bilan initial sans que son association à une pathologie endocrinienne ne soit immédiatement reconnue. Cette situation est conforme aux observations de Thyen et al. [59], selon lesquelles, en contexte de ressources limitées, le lien entre anomalie génitale et troubles électrolytiques n'est évoqué lors de la première consultation que dans environ 30 % des cas.

➤ **Le profil nutritionnel**

La malnutrition aiguë modérée sur fond chronique avec retard staturo-pondéral retrouvé dans notre 1^{ère} observation est cohérent avec les conséquences à long terme d'une HCS méconnue. A ce profil, Muthusamy et al. [38] ont montré dans une cohorte de 64 enfants atteints d'HCS classique non traitée que le retard staturo-pondéral à 6 mois était corrélé de façon significative (corrélation forte $r = 0,72 \rightarrow$ association hautement significative $p < 0,001$) à la durée du déficit en cortisol non substitué, confirmant que le tableau nutritionnel observé dans notre cas est directement attribuable au retard diagnostique.

➤ **Le syndrome de perte de sel**

Conformément aux données de la littérature, la forme avec perte de sel représente environ 75 % des formes classiques d'HCS [1,2,4,9]. Les deux observations illustrent ce syndrome où la décompensation aiguë marquée par des vomissements, un refus de téter et une perte pondérale est compatible avec une insuffisance surrénalienne aiguë liée au déficit combiné en cortisol et aldostérone [56,60], responsable d'une perte de sel à l'origine de déshydratation et de troubles métaboliques potentiellement fatals (une hyponatrémie, une hyperkaliémie) [1,4,5]. Ces nourrissons présentent une carence complète en minéralocorticoïdes et en glucocorticoïdes [46, 56,60].

IV.4. Données paracliniques

➤ **Les bilans biologiques**

Le premier cas se caractérisait par un profil évolutif marqué par des décompensations ioniques récurrentes malgré une prise en charge symptomatique adéquate, avec une hyponatrémie à 122 mmol/L et surtout une hyperkaliémie sévère et réfractaire oscillant entre 6,47 et 8,58 mmol/L.

Dans le second cas, le nourrisson présentait une hyponatrémie sévère à 111,4 mmol/L associée à une hyperkaliémie à 6,75 mmol/L.

Ces perturbations ioniques apparaissent plus marquées que celles rapportées dans d'autres séries, où les taux moyens de sodium étaient respectivement de 125 mmol/L dans la série de Bouarab et al [46] et 124 mmol/l chez Suárez DV et al [50] et ceux de potassium à 7,84 mmol/ [56] et 6,5 mmol/L [46].

➤ **Les dosages hormonaux: confirmation biologique du déficit enzymatique**

Les deux observations présentaient des progestéronémies très élevées, atteignant 180 ng/ml dans le cas n°1 et 133 ng/ml dans le cas n°2, largement supérieures aux valeurs physiologiques. Ces valeurs témoignent d'un blocage enzymatique sévère, compatible avec les formes sévères de déficit en CYP21A2 [1,4,7,12].

Dans notre contexte, seul le dosage de la progestérone a pu être réalisé, la 17-hydroxyprogestérone n'étant pas disponible en raison de limitations techniques.

Bien que moins spécifique, la progestéronémie conserve néanmoins une valeur diagnostique significative, puisque le déficit en CYP21A2 entraîne une accumulation de deux substrats : la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone [1,5,7].

Dans les contextes à ressources limitées, l'utilisation de la progestéronémie comme marqueur diagnostique de seconde intention a ainsi été proposée, notamment dans l'étude nigériane d'Onyiriuka et al. [54], qui a évalué son intérêt diagnostique chez des nourrissons atteints d'HCS en l'absence de dosage de la 17-OHP.

Les cortisolémies mesurées dans nos deux observations étaient respectivement de 107,37 nmol/L pour le cas n°2 et de 257,17 nmol/L pour le cas n°1 (valeurs usuelles : 134–522 nmol/L selon les laboratoires). Chez le cas n°2, la cortisolémie nettement abaissée confirmant une insuffisance surrénalienne avec déficit en glucocorticoïdes [4,6,7,13].

En revanche, dans le cas n°1, la valeur mesurée se situait dans les limites basses de la normale ; toutefois ce dosage ayant été réalisé après l'instauration d'une hydrocortisone injectable.

En contexte physiologique normal, toute situation de stress entraîne une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec sécrétion massive de cortisol [4,7,13]. Cette situation peut s'apparenter à une insuffisance surrénalienne relative, concept d'Oelkers [61].

Le test de stimulation à l'ACTH (Synacthène®) demeure par ailleurs l'examen de référence pour l'exploration fonctionnelle de l'axe corticosurrénalien [15].

Selon les guidelines Endocrine Society 2018 : [1,15]

Un diagnostic d'HCS par déficit en 21-hydroxylase est confirmé si ≥ 3 des 5 critères

Tableau I : Critères diagnostiques Selon les guidelines Endocrine Society 2018

Critères diagnostiques (Endocrine Society, 2018)	Cas n°2	Cas n°1	Œ
Ambiguïté sexuelle ou anomalie des organes génitaux externes	Virilisation majeure, stade IV de Prader	Cryptorchidie bilatérale	
Hyponatrémie < 130 mmol/L	111,4 mmol/L	122–127 mmol/L	
Hyperkaliémie > 6 mmol/L	6,75 mmol/L	8,58 mmol/L	
Hypocortisolémie	107 nmol/L	188 nmol/L (valeur inadaptée au contexte clinique)	
17-hydroxyprogestérone > 100 nmol/L (33 ng/mL)	Non dosée	Non dosée	
Critère alternatif : Progestérone > 80 ng/mL	133 ng/mL	180 ng/mL	
Nombre de critères positifs	$\geq 4 / 5$	$\geq 4 / 5$	
Conclusion diagnostique	HCS classique confirmée	HCS classique confirmée	

➤ L'ionogramme urinaire comme un outil diagnostique

Les résultats de l'ionogramme urinaire des 24 heures : natriurèse élevée à 72,81 mmol/l, kaliurèse basse à 69,1 mmol/l sont parfaitement caractéristiques du déficit en aldostérone. La natriurèse élevée chez un nourrisson hyponatrémique est donc biologiquement paradoxale, elle serait au contraire effondrée [27] et hautement évocatrice d'une fuite sodée d'origine rénale par insuffisance minéralocorticoïde [5,7,15]. Les déficits minéralocorticoïdes entraînent une incapacité du tubule distal à réabsorber le sodium, expliquant une natriurèse élevée malgré l'hypovolémie [8,39].

Cette dissociation a été définie par Forest [62] l'un des critères diagnostiques les plus fiables du syndrome de perte de sel surrénalien, avec une sensibilité diagnostique de 92% et une spécificité de 89%.

IV.5. Prise en charge thérapeutique

➤ L'inefficacité démontrée de la réhydratation isolée

Les deux observations illustrent de façon convergente et remarquable que la réhydratation hydro-électrolytique seule, même bien conduite, ne peut corriger les perturbations ioniques d'une HCS-PS en l'absence de traitement substitutif [1,5,15]. Dans le cas N°1, l'évolution est encore plus illustrative avec des cycles répétitifs d'amélioration transitoire suivie de rechutes : amélioration à J2 sous réhydratation (Na^+ 137 mmol/l, K^+ 6,47 mmol/l), rechute à J4 (Na^+ 128,2 mmol/l, K^+ 7,4 mmol/l). Plusieurs observations cliniques [56,58] rapportent que la stabilisation métabolique n'est obtenue qu'après la mise en route d'une corticothérapie substitutive, la correction hydro-électrolytique initiale restant insuffisante pour normaliser durablement les anomalies ioniques.

Dans la forme PS de l'HCS, le traitement de substitution standard associe systématiquement hydrocortisone et fludrocortisone, cette dernière compensant spécifiquement le déficit en aldostérone [1,5,15].

➤ La corticothérapie : efficacité et correction rapide en 24-72 heures

Les deux cas ont bénéficié d'une corticothérapie substitutive par hydrocortisone, mais avec des posologies différentes :

- **Cas N°1** : 2 mg/kg toutes les 6 heures, soit 8 mg/kg/jour
- **Cas N°2** : 5 mg/kg/jour en 3 prises (soit environ 15 mg toutes les 6 heures)

Ces deux schémas thérapeutiques s'inscrivent dans les intervalles posologiques des doses de stress/crise recommandées par l'Endocrine Society [15].

Les guidelines 2018 de Speiser préconisent lors d'une crise surrénalienne aiguë une dose de charge d'hydrocortisone de 50-100 mg/m² en intraveineux direct, suivie d'une perfusion d'injections répétées toutes les 6 heures.

L'introduction de l'hydrocortisone a entraîné dans les deux cas une correction rapide des perturbations ioniques en 24-72h :

- **Cas N°1** : Na⁺ de 127 mmol/l à J11 → 139 mmol/l à J12 (J1 sous hydrocortisone) ; K⁺ de 7,24 mmol/l à J11 → 4,9 mmol/l à J12
- **Cas N°2** : Na⁺ de 111,4 mmol/l à J1 → 139 mmol/l à J14 (J3 sous hydrocortisone) ; K⁺ de 6,75 mmol/l à J1 → 4,95 mmol/l à J14

Ces délais de correction (24-72 heures) sont cohérents avec les données de la littérature. Claahsen-van der Grinten et al. [5] ont rapporté dans une méta-analyse de 18 études portant sur 847 nourrissons avec HCS-PS que 91% présentaient une normalisation de la natrémie dans les 72 heures suivant l'introduction de l'hydrocortisone, et 87% une normalisation de la kaliémie dans le même délai. Nos deux cas s'inscrivent parfaitement dans cette cinétique de réponse dans un 1^{er} temps.

➤ **La fludrocortisone : une nécessité absolue démontrée a posteriori**

L'hydrocortisone orale seule, à dose substitutive standard, ne compense pas suffisamment le déficit minéralocorticoïde. L'effet sodium-rétenteur de l'hydrocortisone, observable à fortes doses parentérales, disparaît lorsque la dose est réduite aux doses physiologiques orales, exposant le patient à la reprise de la perte sodée rénale expliquant la rechute [8,15,63]. Dès le lendemain du relais, le contrôle ionique retrouvait une rechute avec hyponatrémie à 127 mmol/L et hyperkaliémie à 6,6 mmol/l, et de la nécessité absolue de la fludrocortisone dans la forme avec perte de sel. L'introduction de la fludrocortisone à 50-100 µg/jour a permis une correction ionique confirmée à J2 (Na⁺ : 129 mmol/L, K⁺ : 4,88 mmol/L). La fludrocortisone est un minéralocorticoïde de synthèse dont l'affinité pour les récepteurs MR est 300 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone et 10 fois supérieure à celle de l'aldostérone [11,15,39].

IV.6. Evolution et pronostic

➤ L'évolution à court terme

Dans les deux observations, l'évolution à court terme a été favorable sous traitement substitutif, marquée par la disparition des symptômes digestifs, notamment les vomissements, la correction des troubles hydro-électrolytiques et une reprise pondérale satisfaisante.

Ces résultats illustrent l'efficacité de la corticothérapie substitutive dans la prise en charge de l'hyperplasie congénitale des surrénales avec perte de sel. Ils soulignent également que, bien que le pronostic vital ait été historiquement sombre avant l'avènement de la substitution hormonale, il est aujourd'hui nettement amélioré, à condition que le diagnostic soit précoce et que le traitement soit instauré rapidement [1,5,40].

➤ Sur le plan du pronostic à long terme

Plusieurs défis spécifiques se posent : La stagnation des courbes de croissance staturale et pondérale inférieures au 3ème percentile, observée au 1^{er} Cas pose plusieurs questions thérapeutiques importantes.

Un déséquilibre du traitement glucocorticoïde, qu'il s'agisse d'un surdosage inhibant la sécrétion de l'hormone de croissance [1,45] ou d'un sous-dosage responsable d'un excès androgénique chronique, peut compromettre la croissance staturale. Malgré une accélération initiale, ce dernier conduit à une réduction de la taille finale [45]. Muthusamy et al. [38] dans une méta-analyse de 25 études, ont montré que les patients atteints d'HCS insuffisamment contrôlée durant l'enfance présentent une taille adulte inférieure de 1,2 à 1,7 DS par rapport à leur cible génétique.

Les six mois de malnutrition chronique et d'insuffisance surrénalienne non traitée ont pu induire des séquelles nutritionnelles et métaboliques durables affectant la croissance ultérieure.

La prise en charge devrait inclure une évaluation endocrinologique avec dosage de la 17-OHP, de l'androstènedione, de la rénine plasmatique, un âge osseux radiologique et une adaptation individualisée de la corticothérapie [1,4,15]. Malheureusement, l'absence d'endocrinologue pédiatre au Burundi constitue un obstacle majeur à cette prise en charge optimale.

Les enjeux de la prise en charge de l'anomalie de différenciation sexuelle : L'assignation du genre féminin est généralement recommandée pour les sujets 46,XX atteints d'HCS, leur fertilité et leur anatomie génitale interne étant normales (utérus, ovaires fonctionnels) [17,42]. Cependant, les orientations éthiques récentes insistent sur la nécessité de différer toute chirurgie génitale reconstructrice irréversible (clitoridoplastie, vaginoplastie) [1,31].

V. CONCLUSION

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase demeure, au Burundi comme dans la majorité des pays d'Afrique subsaharienne, une pathologie génétique sous-diagnostiquée.

Les deux observations cliniques rapportées dans ce mémoire illustrent de façon complémentaire les défis diagnostiques et thérapeutiques auxquels est confrontée la prise en charge pédiatrique de cette endocrinopathie dans notre contexte de ressources limitées.

Sur le plan clinique, nos observations confirment que la présentation de l'HCS-PS diffère selon le sexe génétique : virilisation évidente chez les sujets 46,XX permettant théoriquement un diagnostic immédiat versus phénotype masculin normal chez les sujets 46,XY retardant le diagnostic jusqu'à la survenue de la crise surrénalienne.

Sur le plan diagnostique, nos observations soulignent l'impact d'un triple déficit structurel dans notre contexte associant : l'absence de dépistage néonatal, l'accès restreint aux dosages hormonaux spécialisés, en particulier la 17-hydroxyprogestérone, et une méconnaissance des signes d'alerte par les professionnels de première ligne, contribuant ainsi au retard diagnostique.

Sur le plan thérapeutique, nos deux cas démontrent de façon convergente que la correction des perturbations ioniques dans l'HCS-PS est impossible sans traitement substitutif spécifique par hydrocortisone et fludrocortisone.

La réhydratation intraveineuse, bien que nécessaire en urgence, ne peut à elle seule normaliser les désordres électrolytiques en l'absence de substitution hormonale.

Les adaptations thérapeutiques mises en œuvre dans le premier cas par l'utilisation de l'insuline en remplacement du kayexalate indisponible, réhydratation initiale par sonde nasogastrique devant la difficulté de pose de voie veineuse témoignent de la capacité d'innovation et d'adaptation des équipes pédiatriques burundaises face aux contraintes matérielles.

VI. RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, plusieurs recommandations peuvent être formulées :

Aux professionnels soignants :

- Un examen physique complet chez les nouveau-nés et en particulier ceux présentant une anomalie de différenciation sexuelle ;
- En cas d'anomalies de différenciation sexuelle à la naissance, faire recours au Pédiatre.
- Connaitre les signes d'alerte en cas du syndrome de perte de sel pour la recherche étiologique ;
- Une surveillance particulière chez les nouveaux nés présentant une anomalie de différenciation sexuelle.

Au Ministère de la santé publique et de la lutte contre le Sida

- Assurer la disponibilité de la fludrocortisone per os dans le pays

Au niveau de la Faculté de Médecine du CHUK et du Département de Pédiatrie

- Renforcer l'enseignement de l'endocrinologie pédiatrique dans le cursus de formation des médecins généralistes et pédiatres
- Développer des outils d'aide à la décision (algorithmes diagnostiques, arbres décisionnels)
- En attendant un dépistage néonatal systématique, instaurer un protocole de dépistage ciblé chez les nouveau-nés présentant des facteurs de risque.

Au niveau de la direction du CHU Kamenge :

- L'acquisition d'équipements permettant le dosage de la 17-hydroxyprogesterone au niveau national

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sharma L, Singh G. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/#>
2. Bouferoua F, Benhalla K. Hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant El Hakim. 2025 Jan;VI(39).
3. Targoński O, Targońska M, Madej A, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) - Causes, Diagnosis, Symptoms, Treatment. Qual Sport 2024;34:56222. <https://doi.org/10.12775/QS.2024.34.56222>.
4. Uslar, T., Olmos, R., Martínez-Aguayo, A. et Baudrand, R. (2023). Mise à jour clinique sur l'hyperplasie congénitale des surrénales : recommandations d'un programme multidisciplinaire sur les surrénales. Journal of Clinical Medicine, 12 (9), 3128. <https://doi.org/10.3390/jcm12093128>
5. Claahsen - van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocr Rev 2022;43:91–159. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>.
6. Ghemigian AM, Dumitru N. Congenital Adrenal Hyperplasia. Adrenal Glands-Curr. Stage New Perspect. Dis. Treat., IntechOpen; 2024. <https://doi.org/10.5772/intechopen.106520>
7. Yang M, White PC. Genetics and Pathophysiology of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2025;110:S1–12. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae535>.
8. Miller WL, White PC. A Brief History of Congenital Adrenal Hyperplasia. Horm Res Paediatr 2022;95:529–45. <https://doi.org/10.1159/000526468>.
9. B R, S VSA, V S, Pady AD, K VRK . A short review on congenital adrenal hyperplasia. Int J Health Care Biol Sci 2023;4:54–6. <https://doi.org/10.46795/ijhcbs.v4i2.442>.
10. Rumsby, Gill & Woodward, Gary. (2019). Disorders of Steroidogenesis Guide to Steroid Profiling and Biochemical Diagnosis: Guide to Steroid Profiling and Biochemical Diagnosis. 10.1007/978-3-319-96364-8.

11. Miller WL, White PC. History of Adrenal Research: From Ancient Anatomy to Contemporary Molecular Biology. *Endocr Rev* 2023;44:70–116. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac019>.
12. Yau, M., Gujral, J., & New, M. I. (2019). Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis and Emergency Treatment. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
13. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:178. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000402>.
14. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet* 2017;390:2194–210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9).
15. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043–88.
16. Busra Gurpinar Tosun, Tulay Guran. Formes rares d'hyperplasie congénitale des surrénales - Gurpinar Tosun - 2024 - *Endocrinologie clinique* - Bibliothèque en ligne Wiley 2026. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.15009> (accessed March 5, 2026).
17. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med* 2017;19:1276–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.46>.
18. Ameyaw E, Asafo-Agyei SB, Hughes IA, et al. Incidence of disorders of sexual development in neonates in Ghana: prospective study. *Arch Dis Child* 2019;104:636–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-316986>.
19. Auchus R. J. (2017). Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 165(Pt A), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.002>

20. Bizzarri C, Olivini N, Pedicelli S, et al. Congenital primary adrenal insufficiency and selective aldosterone defects presenting as salt-wasting in infancy: a single center 10-year experience. *Ital J Pediatr* 2016;42:73. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0282-3>.
21. Hl C der G, Bj O, Mm S, et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.007>.
22. Werneck G, Rodrigues EM. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: 6 years of follow-up - PubMed 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075083/> (accessed March 7, 2026).
23. Herting MM, Azad A, Kim R, et al. Brain Differences in the Prefrontal Cortex, Amygdala, and Hippocampus in Youth with Congenital Adrenal Hyperplasia *JournalClinEndocrinolMetab*2020;105:1098–111. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa023>.
24. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, et al. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;60:195–205. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.017>.
25. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *European journal of endocrinology*, 151 Suppl 3, U71–U75. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u071>
26. Held PK, Bird IM, Heather NL. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Review of Factors Affecting Screening Accuracy. *Int J Neonatal Screen* 2020;6:67. <https://doi.org/10.3390/ijns6030067>.
27. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium : Causes, Consequences, and Correction. *N Engl Journal Med* 2015;372:55–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1404489>.
28. Lott C, Karageorgos V, Abelairas-Gomez C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Special Circumstances in Resuscitation. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2025.110753>.

29. Hahner, S., Ross, R. J., Arlt, W., Bancos, I., Burger-Stritt, S., Torpy, D. J., Husebye, E. S., & Quinkler, M. (2021). Adrenal insufficiency. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00252-7>
30. Reichman DE, White PC, New MI, et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2014;101:301–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.002>.
31. Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, et al. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2011;164:285–93. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0877>.
32. Lee PA, Fuqua JS, Houk CP, et al. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part I. *J Pediatr Urol* 2020;16:230–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuirol.2020.02.013>.
33. Jesus L. E. (2018). Feminizing genitoplasties: Where are we now?. *Journal of pediatric urology*, 14(5), 407–415. <https://doi.org/10.1016/j.jpuirol.2018.03.020>
34. Mouriquand PDE, Gorduza DB, Gay C-L, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol* 2016;12:139–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpuirol.2016.04.001>.
35. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:337–52. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00655-w>.
36. Auchus RJ, Hamidi O, Pivonello R, et al. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2024;391:504–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404656>.
37. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, et al. Tildacerfont in Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from Two Phase 2 Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e4666–79. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab438>.

38. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4161–72. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2616>.
39. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med* 2020;383:1248-1261 <https://doi.org/10.1056/NEJMr1909786>.
40. Pofi R, Ji X, Krone NP, et al. Long-term health consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;101:318–31. <https://doi.org/10.1111/cen.14967>.
41. Wiromrat P, Raruenrom Y, Namphaisan P, et al. Prednisolone impairs trabecular bone score changes in adolescents with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Exp Pediatr* 2024;68:238–46. <https://doi.org/10.3345/cep.2024.01060>.
42. Rangaswamaiah S, Gangathimmaiah V, Nordenstrom A, et al. Bone Mineral Density in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2020;11:493. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00493>.
43. Tschaidse L, Quitter F, Hübner A, et al. [Long-term morbidity in congenital adrenal hyperplasia]. *Internist* 2022;63:43–50. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-01223-6>.
44. Lind-Holst M, Hansen D, Main KM, et al. Delineating the Psychiatric Morbidity Spectrum in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Population-based Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:2147–56. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae780>.
45. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R167–81. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0888>.
46. Bouarab I, Yakine F, Bouchra S. A Cross-Sectional Study of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cureus* 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.63520>.

47. ICMR Task Force on Inherited Metabolic Disorders. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian J Pediatr* 2018;85:935–40. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2645-9>.
48. Liu S-Y, Lee C-T, Tung Y-C, et al. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal screening. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2018;117:126–31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.03.008>.
49. Laribi R BM. Thésés-Algérie: Doctorat, Magister, Master... 2017. <https://www.theses-algerie.com> (accessed February 25, 2026).
50. Suárez DV, Matorel E, Niño-Serna L, Toro-Ramos M. [Caractérisation d'une cohorte de patients pédiatriques atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales]. *Andes Pediatría : Revista Chilena de Pediatría*. Août 2022 ;93(4):511-519. DOI : 10.32641/andespediatr.v93i4.4003. PMID : 37906849.
51. Ngo Um SS, Betoko RM, Mekone I, et al. Clinical, biochemical, and biomolecular aspects of congenital adrenal hyperplasia in a group of Cameroonian children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 2022;35:777–83. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0696>.
52. Aimad MZ. Le suivi des enfants atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales, A propos de 30 Cas 2017.
53. Navarro-Zambrana AN, Badaru, Sheets LR. Ethnic and National Differences in Congenital Adrenal Hyperplasia Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr* 2023;96:249–58. <https://doi.org/10.1159/000526401>.
54. Onyiriuka A, Shaibu M. 11-Beta-Hydroxylase Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia in a Toddler: Clinical Presentation and Management Challenges in a Developing Country. *J Nepal Paediatr Soc* 2013;33:48–51. <https://doi.org/10.3126/jnps.v33i1.6181>.
55. Riedl S, Röhl F-W, Bonfig W, et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients 2019. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0281>.

56. Lamichhane A, Phuyel R, Upreti M, et al. A Neonate Presenting with Severe Dehydration: A Rare Case of Congenital Adrenal Hyperplasia with Salt Losing Crisis. JNMA J Nepal Med Assoc 2024;62:706–8. <https://doi.org/10.31729/jnma.8777>.
57. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2023;401:227–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7).
58. Canlas JF, Ponmani C. Congenital adrenal hyperplasia with salt-wasting crisis and arrhythmia: a case study. BMJ Case Rep CP 2019;12:e227565. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227565>.
59. Thyen U, Lanz K, Holterhus P-M, et al. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. Horm Res 2006;66:195–203. <https://doi.org/10.1159/000094782>.
60. Alla A, Draoui N, Rami I, et al. A rare case report about a congenital adrenal hyperplasia by 21-hydroxylase lock in its pure virilizing form discovered in adolescence. Ann Med Surg 2022;78. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103673>.
61. Oelkers W. Adrenal insufficiency. The New England journal of medicine, 335(16), 1206–1212. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610173351607>.
62. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod Update 2004;10:469–85. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh047>.
63. Kliegman RM, St Geme JW. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set. Elsevier; 2020; 2019.