

INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT : ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS À DAKAR.

Auteurs :

NIANG B¹, LY F², BA A³, BOIRO D⁴, DÈME/LY I¹, MBODJ M¹, MBAYE A¹, SOW A⁴, BA ID¹, THIONGANE A¹, BOP KI, FAYE PM¹, FALL AL¹, NDIAYE O¹,

Auteur Correspondant : BABACAR NIANG,

*Département de Pédiatrie,
Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal.*

○ *Mobile : 00 221 77 645 40 35*

○ *Bureau : 00 221 33 859 47 47*

● *Fax : 00 221 33 825 80 05*

● *E-mail : drniangbacar@gmail.com, abacar1978@yahoo.fr.*

● *Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer,*

● *BP 25755 Dakar Fann, Sénégal*

1= Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer, CHU de Dakar

2= Centre Hospitalier Pikine, CHU Dakar

3= Centre Hospitalier Dalal Diam, CHU Dakar

4= Centre Hospitalier Abass Ndao, CHU Dakar

Résumé

Introduction : L'insuffisance surrénalienne (IS) résulte d'un dysfonctionnement du cortex surrénalien, entraînant une altération de la sécrétion des glucocorticoïdes avec ou sans carence en minéralocorticoïdes. Il s'agit d'une endocrinopathie souvent méconnue et sous diagnostiquée en pratique quotidienne pédiatrique. Sa gravité est liée aux complications notamment la crise aiguë qui engage le pronostic vital. L'objectif de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques et évolutifs de l'IS chez l'enfant.

Patients et Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive incluant tous les enfants âgés de 0 à 15 ans suivis de 2013 à 2019 dans la consultation d'endocrinologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant Albert Royer de Dakar pour une IS confirmée.

Les données socio-démographiques, cliniques, biologiques, le traitement et les modalités évolutives ont été recueillies. La saisie des données a été faite avec le logiciel Excel et l'analyse avec le logiciel STATA 14.0.

Résultats : Nous avons colligé 22 dossiers. Le sex-ratio était de 0,29. L'âge moyen au diagnostic était de $31,2 \pm 6,6$ mois. Une consanguinité parentale a été retrouvée dans 59% des cas. Les anomalies du développement sexuel constituaient la première circonstance du diagnostic (86,36%), suivie des vomissements (45%), et de la diarrhée (22,73%). Les signes physiques étaient dominés par la mélanodermie (45%), la déshydratation (36,36%) et la pâleur (22,73%). L'hyponatrémie et l'hyperkaliémie étaient retrouvés dans la moitié des cas. La cortisolémie moyenne de base était de 4,1 µg /dl. Les étiologies étaient les hyperplasies congénitales des surrénales (82%), l'insuffisance hypophysaire (13,64%) et le déficit isolé familial en glucocorticoïdes (4,5%). L'évolution était favorable dans tous les cas.

Conclusion : L'insuffisance surrénalienne n'est pas exceptionnelle en pédiatrie. Elle est le plus souvent congénitale, dominée par les HCS et le diagnostic est souvent tardif.

Mots clés : _insuffisance surrénalienne, cortisolémie, hyperplasie congénitale des surrénales

INTRODUCTION

L'insuffisance surrénalienne (IS) résulte d'un dysfonctionnement du cortex surrénalien, entraînant une altération de la sécrétion de glucocorticoïdes avec ou sans déficit en minéralocorticoïde [1]. Elle peut être primaire en raison d'une atteinte de la glande surrénale, secondaire due à un défaut de la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) ou tertiaire due à un déficit de sécrétion de la corticolibérine hypothalamique (CRH) [2]. Elle peut aussi être congénitale ou acquise, aigüe ou chronique.

Les causes de l'IS primaire congénitale sont dominées par l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).

L'IS secondaire peut être congénitale et faire partie d'un déficit en hormone hypophysaire multiple ou d'un déficit isolé en ACTH. Elle peut être acquise due à une tumeur hypophysaire, un traumatisme, une infection, une infiltration ou une irradiation [3]. Les symptômes sont souvent non spécifiques [4]. L'hyperpigmentation et le manque de sel (dans l'insuffisance surrénalienne primaire), ainsi que l'hypotension posturale sont des signes et des symptômes plus spécifiques, mais ils ne sont pas toujours présents et sont souvent mal interprétés ou ignorés. [4, 5]. Le diagnostic se fait par le dosage du cortisol et de l'ACTH le matin et l'activité plasmatique de la rénine [3, 4, 5].

Le traitement consiste en une thérapie substitutive à vie des glucocorticoïdes [4, 5] associée à un minéralocorticoïde

(acétate de fludrocortisone) en cas de déficit [6].

Les études sur les IS chez les enfants sont rares [1, 7]. Elles ont été effectuées principalement sur des enfants atteints d'HCS, dont la prévalence est estimée à 1 cas sur 15000 naissances [8].

L'objectif de notre étude était d'évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques et évolutifs des insuffisances surrénaliennes chroniques chez l'enfant au Centre Hospitalier National d'Enfant Albert Royer (CHNEAR) de Dakar.

Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive durant la période allant de 2013 à 2019 incluant tous les enfants âgés de 0 à 15 ans hospitalisés ou suivis dans le service d'Endocrinologie du CHNEAR pour une insuffisance surrénalienne confirmée. Le CHNEAR est un hôpital de référence de niveau III qui dispose d'un service de pédiatrie et d'une clinique de chirurgie pédiatrique. Il reçoit des enfants malades des structures périphériques de la capitale sénégalaise mais aussi des autres structures secondaires de l'intérieur du pays. Le diagnostic de l'IS était retenu devant une cortisolémie de 8h heures inférieure à 3µg/dl (80nmol/l) ou un pic de réponse au test de stimulation standard avec le synacthène inférieur à 18 µg/dl (500 nmol/l).

Les données épidémiologiques (âge au moment du diagnostic, sexe, notion de consanguinité), cliniques (circonstances de découverte, morphologie des organes génitaux externes (OGE), vomissements, diarrhée, retard pondéral, mélanodermie, pâleur, amaigrissement, asthénie, hypotension artérielle, état d'hydratation et hémodynamique),

biochimiques (ionogramme sanguin, glycémie) hormonales (cortisolémie, ACTH, 17 hydroxy-progestérone, 11 désoxycortisol, déhydroépiandrostérone (DHEA) et 17 hydroxy-prégnénolone), thérapeutiques (hydrocortisone, fludrocortisone) et évolutives (à court terme par la résolution des symptômes cliniques et à moyen et long terme par la survenue de complications ou de décès) ont été collectées. Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Excel (Microsoft office 2016) et analysées avec le logiciel STATA 14.0. La description est faite par le biais des paramètres de position, de dispersion et des illustrations sous formes de tableaux et graphiques appropriés pour les variables quantitatives. Le $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

Durant la période d'étude, 344 enfants ont été suivis dans la consultation endocrinologique. Parmi eux, 38 enfants l'ont été pour une insuffisance surrénalienne. Les dossiers de 6 enfants étaient incomplets et 10 enfants avaient une insuffisance surrénalienne transitoire. Nous avons inclus au total 22 patients dans notre étude, représentant 6,4% des consultations endocrinologiques du CHNEAR.

Il s'agissait de 17 filles et 5 garçons, soit un sex-ratio de 0,29. L'âge moyen était de $31,2 \pm 6,6$ mois. Quatre patients (18,18%) ont été diagnostiqués durant le premier mois de vie. Une notion de consanguinité parentale était retrouvée chez 13 patients (59,09%). Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques sont représentées dans le tableau I.

La mélanodermie et la déshydratation étaient les principaux signes physiques retrouvés (45,45% et 36,36% respectivement)

Tableau I : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des enfants suivis pour une insuffisance surrénalienne au CHNEAR de 2013 à 2019

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe		
Féminin	17	77,27
Masculin	5	22,73
Tranche d'âge		
0-1 mois	4	18,18
1-12 mois	8	36,36
13-60 mois	6	27,27
>60 mois	4	18,18
Consanguinité parentale		
Oui	13	59,09
Non	9	40,91
Motifs de consultation		
Anomalie des organes génitaux externes	19	86,36%
Vomissements	10	45%
Diarrhée	5	22,73%
Retard pondéral	4	18,18%
Signes physiques		
Mélanodermie	10	45,45
Déshydratation	8	36,36
Amaigrissement	5	22,72
Pâleur	5	22,72
État de choc	4	18,18
Anorexie	1	4,54
Asthénie	1	4,54

Sur le plan biologique, la cortisolémie moyenne de base était de 4,1µg /dl avec des extrêmes de 0 et 12,5µg /dl. Une cortisolémie basse était retrouvée chez 12 patients (54,54%).

Dix (10) enfants avaient une indication du test au Synacthène. La cortisolémie moyenne après le test au Synacthène était de 13,3±4,2µg /dl avec des extrêmes de 5,4 et 15 µg /dl. Un patient avait un taux d'ACTH > 2000 pg/ml, il s'agit du cas du déficit familial en glucocorticoïde.

Les troubles ioniques étaient dominées par une hyperkaliémie (56%), une hyponatrémie (50%) des cas. La natrémie moyenne était de 128 mmol/l et la kaliémie moyenne 5,8 mmol/l. Le dosage hormonal avait permis de retenir les étiologies représentées dans le tableau II.

Tableau II: Répartition selon les étiologies

Étiologies	Nombre	Pourcentage (%)
Périphériques	19	86,36
HCS	18	81,82
21-hydroxylase	16	72,72
11 β -Hydroxylase	1	4,54
3 β -déshydrogénase	1	4,54
Déficit familial isolé en Glucocorticoïdes	1	4,54
Centrales	3	13,63
Déficit isolé en ACTH	2	9,09
Déficit multiple	1	4,54

Tous les patients étaient mis sous hydrocortisone. Seuls 24% avaient reçu de la fludrocortisone.

La durée moyenne du suivi était de 4 ans avec des extrêmes de 1an et 6 ans. Durant cette période, 9 patients (40%) avaient présenté au moins une décompensation aiguë, parmi lesquels 5 enfants (27,27%) durant la première année et 4 cas (18,18 %) dans la deuxième année de suivi. Les facteurs déclenchant étaient les infections ORL dans 23,03 % (5 patients) et la rupture thérapeutique 30% (7 patients). Aucun cas décès n'a été noté

DISCUSSION

La prévalence de l'insuffisance surrénalienne dans les pays développés est de 90 à 140 par million d'habitants. Elle est encore moins fréquente dans l'enfance [1, 2]. En Afrique, il existe très peu de données sur la prévalence de la maladie. Cette absence de donnée peut s'expliquer d'une part par une méconnaissance de l'insuffisance surrénalienne chez l'enfant par les praticiens et d'autre part par la disponibilité des examens hormonaux dans la majorité des hôpitaux publics. La faible prévalence de notre étude est due au fait que le travail a été réalisé dans un seul centre et que plusieurs enfants, suivis dans les structures sanitaires périphériques, ne sont pas référés dans notre structures.

L'insuffisance surrénalienne chez l'enfant comme chez l'adulte, quel qu'en soit la forme étiologique prédomine dans le sexe d'état civil féminin [5, 9]. Cette donnée a été confirmée par notre étude dans laquelle 77% des patients étaient de sexe féminin. Nos patients sont tardivement diagnostiqués à l'âge médian de 31,2 mois. Ce retard à la consultation et au diagnostic est à l'origine des complications notamment la crise aiguë surrénalienne. Ce résultat est similaire à celui rapporté dans la littérature de 9,1 \pm 3,5 mois [10]. Il peut s'expliquer par plusieurs facteurs : l'absence de structures sanitaires spécialisées en périphérie qui entraîne un errerement diagnostique et un retard de transfert vers la structure de référence, la non disponibilité et le coût élevé des dosages

hormonaux qui ne permettent pas d'asseoir rapidement le diagnostic positif, la méconnaissance de la maladie par certains praticiens .

La consanguinité parentale était présente chez 59% des patients. En effet, la principale cause d'IS chez l'enfant est l'HCS, qui est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, dont la consanguinité augmente le risque [6, 11].

Dans notre étude, l'anomalie des organes génitaux externes était la principale circonstance de découverte (86,36% des cas) suivi des troubles gastro-intestinaux (45%). Elles constituent les 2 principales manifestations retrouvées dans la littérature dans des proportions variables [5, 12]. Ainsi, beaucoup de décès attribués à la gastroentérite chez les enfants sont probablement liés à une insuffisance surrénalienne décompensée, non diagnostiquée. Autrement dit, les vomissements et la diarrhée chez l'enfant ne doivent pas seulement être considérés comme d'origine infectieuse et doivent faire rechercher les autres signes d'insuffisance surrénalienne surtout s'ils sont associés à une déshydratation avec hyponatrémie et hyperkaliémie. Par ailleurs, l'anomalie de différenciation sexuelle expose au risque divergence entre le sexe d'élevage et le sexe génotypique pouvant entraîner des conséquences psychosociales dramatiques.

Le dosage de la cortisolémie constitue la méthode de référence pour le diagnostic de l'IS.

Cependant sa normalité n'élimine pas ce diagnostic. En effet des valeurs limites doivent nécessiter la pratique d'un test de stimulation standard à l'ACTH qui permet de révéler les cas d'insuffisance surrénalienne latente susceptible de se décompenser à l'occasion d'un stress intense [4, 5, 13, 14]. Dans notre étude, 45,46% des patients ont été diagnostiqués après un test de stimulation standard. Certains auteurs ont préconisé l'utilisation du test ACTH à faible dose ($1 \mu\text{g} / \text{m}^2$) pour le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne secondaire [4, 11].

Les étiologies sont largement dominées par l'HCS (81,83%), par déficit en 21-hydroxylase (72,73%). Dans les pays développés, les conditions de survenue et la fréquence de l'insuffisance surrénale ont été transformées depuis l'instauration du dépistage néonatal de l'HCS, par dosage de la 21-hydroxylase. En effet, cette enzymopathie représente environ 90 % des insuffisances surrénales rencontrées chez les nourrissons [15]. Dans nos pays, en l'absence de dépistage systématique, la présence d'une anomalie sexuelle à la naissance présente dans 86,37% devrait permettre d'évoquer le diagnostic plus précocement avant l'installation de l'insuffisance surrénalienne aiguë. Cette anomalie devrait être dépister dès la salle de naissance lors de l'examen du nouveau-né.

La fludrocortisone et l'hydrocortisone sont les molécules de choix dans la prise en charge de l'IS [10, 16, 17, 18]. Cependant, seuls 24% de nos patients avaient reçu de la fludrocortisone, car cette molécule n'est pas disponible à Dakar. Les complications aiguës étaient retrouvées chez 40% de nos patients en partie favorisées par la non disponibilité de la fludrocortisone et les ruptures thérapeutiques.

CONCLUSION

L'insuffisance surrénalienne n'est pas exceptionnelle en pédiatrie. Elle est le plus souvent congénitale, dominées par les HCS, mais de diagnostic tardif. A défaut de dépistage néonatale systématique, un examen minutieux des organes génitaux externes en salle de naissance permettrait de poser un diagnostic plus précoce pour prévenir le risque vital lié au syndrome de perte de sel.

RÉFÉRENCES

- [1]. **Hsieh S, White PC.** Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011Apr 6 ;96(6) : E925–E928
- [2]. **Arlt W, Allolio B.** Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003 May 31;361(9372) :1881– 1893
- [3]. **Ashley B. Grossman.** The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Nov 1 ;95(11) :4855–4863
- [4]. **Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD et al.** Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Jan 13 ; 101(2) :364–389
- [5]. **Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W.** Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Aug 4; 3 (3) :216-26
- [6]. **NS Fedala, A Safer, F Bala.** Hyperplasie congénitale précoce des surrénales : à propos de 50 cas. *An d'Endocri* 2013 ;74 : 471- 477
- [7]. **Chrisp GL, Maguire AM, Quartararo M, Falhammar H, King BR, Munns CF et al.** Variations in the management of acute illness in children with congenital adrenal hyperplasia: an audit of three paediatric hospitals. *Clin Endocrinol* 2018; 89(5) :577–585
- [8]. **Therrel BL.** Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 15-30.
- [9]. **Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C.** Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 feb 4 ;90(6) : 3243–3250
- [10]. **Papierska L, Rabijewski M.** Delay in Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is a Frequent Cause of Adrenal Crisis. *Inter Journ of Endocri* 2013 Jun 10; 5
- [11]. **Kolahdouz M, Mohammadi Z, Kolahdouz P, Tajamolian M,**

- Khanahmad H.** Pitfalls in molecular diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *Adv Biomedic Research* 2015 Feb 17; 4:189
- [12]. **Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z et al.** Adrenal crises in children with adrenal insufficiency; epidemiology and risk factors. *European Journal of Pediatrics* 2019 Feb 26;178 (5),731-738
- [13]. **Eyal O, Limor R, Oren A, Schachter-Davidov A, Stern N, Weintrob N.** Establishing normal ranges of basal and ACTH-stimulated serum free cortisol in children. *Horm Res Paediatr.* 2016 Jul 20; 86(2): 94–99
- [14]. **Weintrob N, Davidov AS, Becker AS, Israeli G, Oren A, Eyal O.** Serum free cortisol during glucagon stimulation test in healthy short-statured children and adolescents. *Endocr Pract.* 2018 Mars; 24(3): 288–293
- [15]. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4048-53
- [16]. **Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H.** Adrenal crises in children: perspectives and research directions. *Horm Res Paediatr.* 2018 juin 6;89(5) :341–351
- [17]. **25.Menon S, Kuhn JM.** Insuffisance surrénalienne. *Ency Medic Chir (Elsevier Masson,Paris), Endocrinologie-Nutrition*,10-015-A-10,2011
- [18]. **Pinto-Primard G, Polak M.** Particularités des insuffisances surrénaliennes chez l'enfant. *Act. Méd. Int ;* 2002 sept, VI (5) ;204 - 208