

■ Le dossier – Les situations d'urgences à ne pas rater

Les urgences en endocrinologie pédiatrique

RÉSUMÉ : Les urgences endocriniennes ne sont pas fréquentes. Leurs difficultés diagnostiques tiennent à la non-spécificité de la plupart de leurs signes cliniques d'appel. Tout retard au diagnostic et à son traitement peut conduire à des conséquences sévères, en particulier dans l'hypoglycémie, l'hypocalcémie, le diabète ou l'insuffisance surrénale.



C. BOUVATTIER
Pédiatre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

■ L'insuffisance antéhypophysaire congénitale

L'hypoglycémie est définie par une glycémie inférieure à 2,2 mmol/L chez le nouveau-né à terme et à 2,8 mmol/L chez l'enfant. C'est une urgence en raison du risque de séquelles neurologiques des formes profondes et/ou prolongées. Les signes cliniques sont peu spécifiques et la glycémie capillaire est indispensable devant tout symptôme anormal chez le nouveau-né ou l'enfant. L'hypopituitarisme congénital est à l'origine d'hypoglycémies néonatales, accompagnées souvent d'un ictère prolongé chez nouveau-né. La présence d'un micropénis (verge < 2 cm à la naissance) ou de testicules non descendus oriente fortement le diagnostic [1]. Toute cryptorchidie, *a fortiori* associée à micropénis doit motiver des explorations endocriniennes. Glycémie, cortisol, IGF-1, T4L et TSH, AMH et testostérone sont dosés au moindre de doute de défaut de fonction hypophysaire, le plus tôt possible après la naissance [2]. L'IRM hypothalamo-hypophysaire retrouve parfois des signes caractéristiques (post hypophyse ectopique, hypophyse hypoplasique, tige pituitaire non vue) (*fig. 1*).

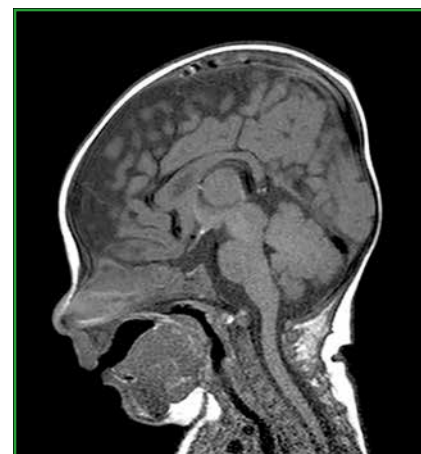


Fig. 1 : IRM hypothalamo-hypophysaire d'un déficit antéhypophysaire de l'enfant. Section de tige pituitaire, post hypophyse ectopique, petite antéhypophyse.

■ L'hypercalcémie néonatale

Elle est pauci, voire asymptomatique pour des valeurs de calcémies < 3 mmol/L mais peut mettre en jeu le pronostic vital lorsqu'elle est très élevée. Les métabolismes phosphocalciques du fœtus et de la mère sont fortement intriqués : toute anomalie de ce métabolisme chez la mère peut retentir chez le fœtus avec des conséquences à la naissance. Le bilan minimal est le suivant : calcémie, phosphatémie, magné-

Le dossier – Les situations d'urgences à ne pas rater

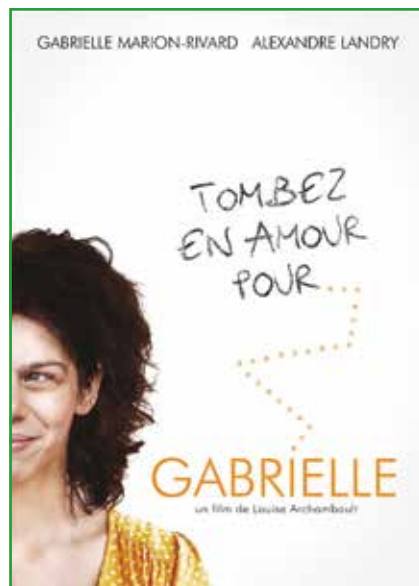


Fig. 2 : Affiche du film Gabrielle qui raconte la vie d'une jeune femme porteuse d'un syndrome de Williams et Beuren.

sémie, PTH, Ca/créatinine urinaire sur un échantillon et calcémie, PTH, 25OH vit D. Quand une PTH normale ou basse accompagne l'hypercalcémie, il faut évoquer une hypersensibilité à la vitamine D dont la caractéristique principale est une hypercalciurie conduisant à une néphrocalcinose si elle persiste. Ce tableau biologique doit faire évoquer un syndrome de Williams et Beuren (délétion en 7q11.23) (**fig. 2**). Quand une PTH élevée accompagne l'hypercalcémie, on évoquera une hypocalcémie maternelle profonde entraînant une hypocalcémie fœtale avec hyperparathyroïdie fœtale réactionnelle. Plus rarement, les mutations inhibitrices homozygotes du récepteur sensible au calcium (hyperparathyroïdie néonatale sévère) entraînent une hypercalcémie sévère avec troubles de conscience, fractures, et détresse respiratoire. Les formes hétérozygotes de mutations inhibitrices du récepteur sensible au calcium entraînent, elles, une hypercalcémie modeste, toujours bien supportée. Chez un nouveau-né qui a souffert en période néonatale, le diagnostic de cytotéatonécrose doit être évoqué. Le traitement dépend de la cause et de la sévérité de l'hypercalcémie [3,4].

L'hypocalcémie néonatale

L'hypocalcémie néonatale est souvent de symptomatologie frustrée et diagnostiquée au décours d'un bilan biologique systématique alors que l'enfant va bien [5]. La calcémie fœtale est supérieure à la calcémie maternelle en raison d'un transfert transplacentaire actif des ions calcium et d'une régulation materno-fœtale de ce métabolisme très spécifique.

La naissance interrompt brutalement cet apport expliquant la baisse physiologique des calcémies néonatales avec un nadir vers J2-J3 et la mise en route progressive d'une régulation autonome. Le bilan minimal est le suivant : calcémie, phosphatémie, magnésémie, PTH, Ca/créat urinaire sur échantillon, calcémie, PTH, 25OH vit D. Le nouveau-né peut être hypocalcémique par carence maternelle en vitamine D, quand il existe un diabète gestationnel, ou une hypercalcémie maternelle qui va freiner la PTH fœtale.

Quand l'hypocalcémie est bruyante et précoce et la PTH effondrée, seront recherchées les atteintes génétiques de la régulation de la synthèse de la PTH (la plus fréquente est la délétion 22 q avec cardiopathie néonatale fréquemment associée) [6]. Dans tous les cas, le traitement est symptomatique et repose sur les apports calciques et la prise de vitamine D.

Les organes génitaux atypiques chez un nouveau-né

On évoquera des organes génitaux atypiques chez un nouveau-né devant des testicules non palpés ou un hypospade postérieur chez un enfant ayant un aspect plutôt masculin, un aspect clairement indéterminé des organes génitaux, un orifice vaginal non visible ou une fusion postérieure des bourrelets génitaux, une hypertrophie du clitoris, ou une masse uni ou bilatérale dans les grandes lèvres chez un nouveau-né ayant un aspect plutôt féminin.



Fig. 3 : Organes génitaux atypiques chez un nourrisson. Caryotype 46, XX, stade de Prader 4, hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

La naissance d'un nourrisson aux organes génitaux inhabituels (**fig.3**) est toujours un grand traumatisme et une surprise pour les parents et les soignants en salle de naissance. Quelques règles simples doivent être appliquées. Le nouveau-né est examiné avec ses parents, si possible, le pédiatre ou la sage-femme explique aux parents que le bébé présente des organes génitaux inhabituels qui ne permettent pas pour l'instant de se prononcer sur son sexe. Il faut essayer de ne prononcer que des mots non sexués, pour décrire les organes génitaux (bourgeon génital, bourrelets génitaux, gonades) [7].

La naissance d'un nouveau-né aux organes génitaux atypiques permet de surseoir transitoirement à la déclaration de l'enfant auprès des autorités d'État Civil. Si le médecin ne peut pas donner d'indication sur le sexe probable du nouveau-né, il peut demander au procureur de la République qu'aucune mention de sexe ne soit initialement inscrite dans l'acte de naissance.

La description anatomique des organes génitaux accompagne l'examen clinique usuel et la présence de gonades palpables dans les bourrelets génitaux ou dans le canal inguinal est primordiale pour le raisonnement étiologique : si une gonade est palpée, c'est *a priori* un testicule, et donc une virilisation incomplète chez un

nouveau-né dont le caryotype comprend le plus souvent un chromosome Y.

On parle de développement sexuel différent 46, XY (DSD 46, XY). Si aucune gonade n'est palpée, le nouveau-né est probablement une fille 46, XX virilisée (DSD 46, XX), et le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales doit être évalué de façon urgente. Les examens doivent être orientés par les hypothèses diagnostiques. Sont obtenus en moins de 48 h, le diagnostic de sexe chromosomique (SRY par FISH ou PCR), le dosage de la 17OH-progesterone, et parfois une échographie pelvienne (présence ou non d'un utérus, malformation associée).

Devant des organes génitaux externes atypiques, et quel que soit le sexe chromosomique de l'enfant, les déficits de la stéroïdogénèse surrénalienne sont les seules urgences thérapeutiques responsables d'une insuffisance surrénalienne. Le déficit en 21-hydroxylase est la cause la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales. Il est affirmé sur le dosage de 17OH-progesterone, toujours supérieure à 30 ng/mL.

Les formes dites classiques se révèlent en période néonatale devant un spectre continu d'anomalies des organes génitaux, allant d'une hypertrophie clitoridienne modérée (stade de Prader 2), à un phénotype masculin (urètre au bout du bourgeon génital, fusion complète des grandes lèvres, stade de Prader 5) (**fig. 3**). Le choix de sexe est toujours féminin. Il existe un déficit glucocorticoïde constant, avec une hyperandrogénie. La synthèse de minéralocorticoïdes est effondrée (il existe une fuite sodée) ou normale (formes dites virilisantes pures). Le déficit en 21-hydroxylase est une urgence thérapeutique (risque vital d'insuffisance surrénale aiguë). Dans le doute, il est licite de débuter un traitement par hydrocortisone et 9-fludrocortisone [8]. Les autres déficits de la stéroïdogénèse (11-hydroxylase, 3-HSD, P450-oxidoreductase) sont très rares (**fig. 4**).

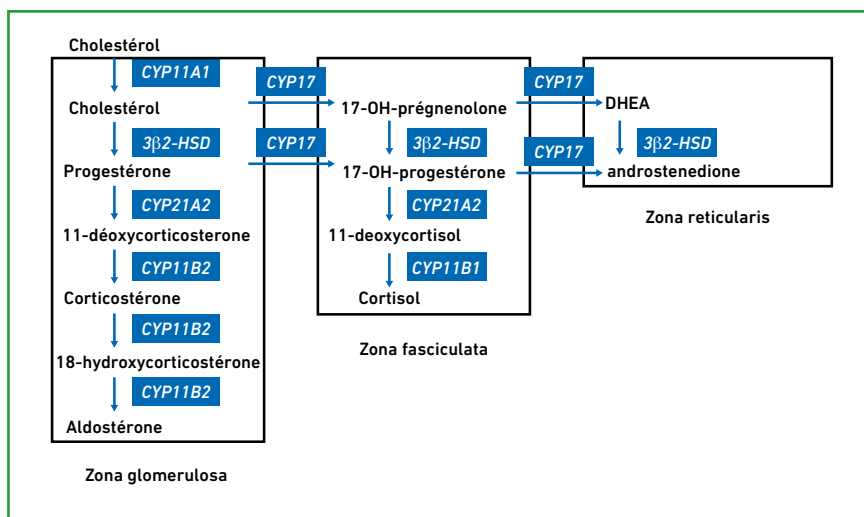


Fig. 4 : Stéroïdogénèse.

L'insuffisance surrénalienne primaire

Elle associe à l'hypoglycémie, une mélanodermie, une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Rappelons que devant deux testicules non palpés chez un enfant ayant un aspect masculin, un dosage de 17-OH progesterone doit être prescrit, pour éliminer une forme sévère d'hyperplasie congénitale des surrénales chez une fille virilisée, sans attendre le dépistage du déficit enzymatique en 21-hydroxylase (**fig. 3**).

Les signes cliniques révélateurs d'une insuffisance surrénalienne aiguë primaire chez l'enfant sont classiquement la fatigue, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales. Les signes plus spécifiques de déficit en glucocorticoïdes sont les signes d'hypoglycémie (pâleur, sueurs, désorientation, changement d'humeur). Le déficit en minéralocorticoïdes est responsable d'une hypotension, d'une tachycardie, d'une déshydratation, de vertiges, d'une perte de poids et d'une appétence pour le sel. La mélanodermie est liée à l'ACTH élevé.

L'insuffisance surrénale de l'enfant est très rare, le plus souvent liée à une hyperplasie congénitale des surrénales

par déficit en 21-hydroxylase chez le nouveau-né [9]. Les causes auto-immunes sont les plus fréquentes dans l'enfance [10]. Les causes de décompensation chez l'enfant sont principalement les infections gastro-intestinales. Le traitement repose sur la réhydratation, et l'administration urgente d'hydrocortisone et de sel.

Le syndrome polyuro-polydipsique

Il est défini par une diurèse > 50 mL/kg/j (polyurie), associé à une augmentation des apports liquidiens (polydipsie). Il impose des explorations. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire (soif nocturne et perte de poids) et l'examen clinique (signes de déshydratation, examen neurologique et analyse de la croissance staturo-pondérale). L'analyse de la bandelette urinaire élimine un diabète sucré.

En l'absence de glycosurie, les mesures de l'osmolarité sanguine (P) et urinaire (U) distinguent les polyuries osmotiques et les polyuries hypotoniques. La polyurie osmotique est définie par une osmo U > 900 mOsm/L. Elle est le plus souvent secondaire à un diabète sucré. Devant une polyurie hypotonique

Le dossier – Les situations d'urgences à ne pas rater

(osmoU < 300 mOsm/l), le diagnostic de diabète insipide central est fréquent chez l'enfant chez qui la potomanie est rare. Il est secondaire à un déficit en ADH. La polyurie a débuté brutalement, avec une soif intense, y compris la nuit. Le test de restriction hydrique est inutile si la polyurie est majeure. S'il est réalisé, la polyurie persiste, l'osmoU reste basse. La desmopressine fait chuter la diurèse, avec une augmentation de l'osmoU > 750 mOsm/L. La réalisation d'une IRM cérébrale s'impose pour rechercher une perte de signal de la post-hypophyse chez l'enfant chez qui les tumeurs hypothalamiques et les malformations cérébrales représentent 50 % des diabètes insipides centraux [11,12]. Le traitement repose sur l'administration de desmopressine.



Fig. 5 : Tâches cutanées café-au-lait du syndrome de McCune Albright.

L'arrêt de la croissance

Tout ralentissement majeur de la vitesse de croissance doit faire évoquer une cause centrale acquise, le plus souvent un craniopharyngiome [13]. Des signes d'HTIC sont recherchés et une IRM pratiquée en urgence. La seconde cause d'arrêt de la croissance est la thyroïdite de Hashimoto de l'enfant. La clinique est souvent frustrante (asthénie, constipation, goitre, plus rarement une prise de poids). La T4L est effondrée, la TSH et les anticorps anti-TPO élevés [14].

L'accélération de la croissance

Elle peut s'accompagner :

- d'un goitre, d'une tachycardie, avec agitation, amaigrissement, et diarrhée, faisant évoquer une hyperthyroïdie, le plus souvent dans un contexte de maladie de Basedow [15] ;
- d'un développement des seins ou du volume testiculaire chez une fille de moins de 8 ans ou un garçon de moins de 9 ans : la puberté précoce peut être centrale, d'origine hypothalamo-hypophysaire, dépendante des gonadotrophines, liée au déclenchement prématuré, lésionnel ou non, de l'axe hypothala-

mo-hypophysaire. La réalisation d'une IRM cérébrale est indispensable, d'autant plus que les signes pubertaires sont précoces. Le risque de tumeur est faible chez les filles (10-15 %), lorsqu'il existe une histoire de pubertés précoces familiales ou que l'enfant est adopté [16].

La puberté précoce est plus rarement périphérique, liée à une sécrétion de stéroïdes sexuels gonadiques, indépendamment de l'axe hypothalamo-hypophysaire. On recherchera chez les filles un kyste ovarien isolé ou dans entrant dans le cadre syndrome de McCune Albright, après avoir éliminé une rare tumeur de la granulosa juvénile ovarienne [17] (**fig. 5**) ;

- de signes de virilisation (augmentation de taille de la verge, hypertrophie clitoridienne, acné). Les taux sériques d'androgènes permettent le diagnostic étiologique. Des concentrations de testostérone, SDHA et $\Delta 4$ Androstènedione élevés doivent faire éliminer une tumeur surrénalienne par un scanner abdominal urgent [18]. La clinique est souvent bruyante. Le dosage de base de la 17OH progestérone permet le diagnostic de forme non classique de déficit en 21-hydroxylase [19]. L'adrénarche prématurée est un diagnostic d'élimination [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. TURCU AF, ERICKSON BJ, LIN E *et al.* Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:1812-1818.
2. LAMMOGLIA JJ, EYZAGUIRRE F, UNANUE N *et al.* Congenital hypopituitarism: report of 23 cases. *Rev Med Chil*, 2008;136:996-1006.
3. STOKES VJ, NIELSEN MF, HANNAN FM *et al.* Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res*, 2017;32:2157-2170.
4. MURPHY H, PATRICK J, BÁEZ-IRIZARRY E *et al.* Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: A rare cause of life-threatening hypercalcemia. *Eur J Med Genet*, 2016;59:227-231.
5. SHAW NJ. A Practical Approach to Hypocalcaemia in Children. *Endocr Dev*. 2015;28:84-100.
6. INGRAO T, LAMBERT L, VALDUGA M *et al.* 22q11.2 microdeletion syndrome: Analysis of the care pathway before the genetic diagnosis. *Arch Pediatr*, 2017;24:1067-1075.
7. NIXON R, CERQUEIRA V, KYRIAKOU A *et al.* Prevalence of endocrine and genetic abnormalities in boys evaluated systematically for a disorder of sex development. *Hum Reprod*, 2017;32:2130-2137.
8. FLEMING L, VAN RIPER M, KNAFL K. Management of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia-An Integrative Review of the Literature. *J Pediatr Health Care*, 2017;31:560-577.
9. PARK J, DIDI M, BLAIR J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Arch Dis Child*, 2016;101:860-865.
10. MALIKOVA J, FLÜCK CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr*, 2014;82:145-157.
11. DABROWSKI E, KADAKIA R, ZIMMERMAN D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016.
12. DI IORGI N, MORANA G, NAPOLI F *et al.* Management of diabetes insipidus and adipisia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015;29:415-436.
13. MÜLLER HL, MERCHANT TE, PUGET S *et al.* New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol*, 2017;13:299-312.
14. ERSOY B, SENIHA KY, KIZILAY D *et al.* Diagnostic difficulties by the unusual presentations in children and

- adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2016;21:164-168.
15. LÉGER J, CAREL JC. Management of endocrine disease: Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 2017;177:59-67.
 16. LATRONICO AC, BRITO VN, CAREL JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016;4:265-274.
 17. MACEDO DB, SILVEIRA LF, BESSA DS *et al*. Sexual Precocity--Genetic Bases of Central Precocious Puberty and Autonomous Gonadal Activation. *Endocr Dev*, 2016;29:50-71.
 18. TEINTURIER C, PAUCHARD MS, BRUGIÈRES L *et al*. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Med Pediatr Oncol*, 1999;32:106-111.
 19. ARMENGAUD JB, CHARKALUK ML, TRIVIN C *et al*. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:2835-2840.
 20. WILLIAMS RM, WARD CE, HUGHES IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child*, 2012;97:250-254.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.