

DOSSIER DE PRESSE

L'Hyperplasie Congénitale des Surrénales
avec déficit enzymatique en 21 Hydroxylase

1^{ère} Bourse de recherche
« Équilibre Surrénales »

CONTACTS-PRESSE

LOBBY&COM

Françoise BARQUIN

Tél. : 01 42 73 18 36 – frbarquin@lobbycom.fr

La Bourse « Équilibre Surrénales » un partenariat privé public réussi

Un concept qui devrait faire jurisprudence

Les parents d'enfants atteints de maladies rares se sentent souvent isolés, incompris, et souhaitent non seulement se faire aider mais aussi faire avancer la Recherche.

C'est ainsi qu'un regroupement de familles d'enfants atteints de l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales a rencontré Jeannine Finet, Présidente de l'Association Surrénales, afin de lui proposer de financer un projet pour la recherche.

L'association Surrénales s'est mise en relation avec l'Inserm pour organiser un appel d'offre correspondant aux attentes des familles. Les sept projets de recherche internationaux reçus ont été évalués par des experts européens proposés par l'Inserm. A l'issue de ces évaluations un conseil scientifique dédié a été mis en place pour faire le choix définitif du projet retenu, et un Comité de pilotage désigné pour accompagner le projet.

Les familles se sont battues, l'Association Surrénales les a aidées à formaliser leur demande, l'Inserm a apporté sa crédibilité scientifique, et le Ministre Xavier Bertrand, en acceptant de remettre la 1ère Bourse « Équilibre Surrénales » au Professeur Touraine, donne sa caution politique.

L'hyperplasie Congénitale des Surrénales Avec déficit enzymatique en 21 Hydroxylase ou HCS en bloc 21

Cette Hyperplasie Congénitale des Surrénales est une maladie génétique rare. Cinquante à soixante enfants atteints par cette maladie naissent chaque année en France.

L'Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) en bloc 21 est due à un **dysfonctionnement des glandes surrénales.**

Les deux glandes surrénales, situées au dessus de chaque rein produisent de nombreuses hormones. Trois de ces hormones ont un rôle prépondérant dans l' HCS en bloc 21 :

- le cortisol (glucocorticoïde) : participe au métabolisme des sucres et à la lutte contre la fatigue et le stress,
- l'aldostérone (minéralocorticoïde) : aide à la régulation des mouvements de l'eau et du sel (ou du chlorure de sodium) dans l'organisme,
- les androgènes (hormones sexuelles mâles) sécrétés en faible quantité. Ce sont des hormones virilisantes.

La quantité de ces hormones dans le sang est contrôlée, entre autres, par la sécrétion rétroactive d'une hormone hypophysaire : l'ACTH.

Différentes enzymes interviennent dans la production de ces hormones. C'est une altération génétique sur le chromosome 6 qui provoque le déficit enzymatique.

L'HCS est le plus souvent liée au déficit de l'enzyme 21-béta-hydroxylase qui entraîne une rupture de la chaîne de fabrication du cortisol et parfois de l'aldostérone avec par contre, une accélération de la chaîne de fabrication des androgènes.

Les glandes surrénales s'hypertrophient pour compenser le déficit de sécrétion hormonale : on parle alors « d'hyperplasie » des surrénales. Comme l'enfant naît avec sa maladie, on dit qu'elle est « congénitale ».

Elle peut occasionner, selon l'importance du déficit enzymatique, des déshydratations sévères, des troubles de la croissance osseuse, une puberté précoce et parfois des anomalies des organes génitaux externes chez certaines fillettes qui ont, par ailleurs, des organes génitaux internes normaux.

Un test de dépistage précoce

Depuis 1995, pour éviter le décès des enfants peu de temps après la naissance, par déshydratation, **un test de dépistage est appliqué à tous les nouveau-nés.**

Une maladie, plusieurs formes selon l'importance du déficit enzymatique

L'HCS peut se présenter sous différentes formes :

- *la forme classique avec « perte de sel »* : entraîne des déshydratations très graves, dès le premier mois de vie. Dès le 15^{ème} jour, l'enfant grossit peu ou maigrit. Il se déshydrate ensuite rapidement : c'est une urgence pédiatrique.
- *la forme classique sans perte de sel dite « virilisante pure »* : il n'y a pas de risque de déshydratation.

Pour ces deux formes, la sécrétion excessive d'androgènes pendant la vie utérine peut causer une virilisation des organes génitaux externes de la fillette, mais les organes internes (utérus et ovaires) sont normaux. Plus tard, si l'enfant ne prend pas de traitement, la croissance staturale s'accélère franchement et les premiers signes d'une puberté précoce apparaîtront

- *la forme cryptique* dite « non classique » ou « à révélation tardive » peut se révéler de l'enfance à l'âge adulte. Cette forme semble moins rare, le déficit enzymatique est détecté plus tardivement et il provoque chez les femmes, des problèmes d'hirsutisme, des troubles de la menstruation, voire une infertilité.

Un traitement hormonal à vie

Le traitement de l'HCS est un **traitement hormonal substitutif à vie**. Il permet de rééquilibrer la sécrétion des hormones.

Dès la découverte de la maladie, le spécialiste adapte un traitement en fonction des besoins du patient : l'hydrocortisone remplace le cortisol et la fludrocortisone remplace l'aldostérone. Pour les bébés, un apport en sel est nécessaire et chez l'adulte un régime normalement salé est fondamental.

Ce traitement aide l'organisme à corriger les pertes en eau et en sel et à lutter contre les agressions de la vie courante,

Mais il ne suffit pas de remplacer les hormones manquantes par des comprimés, la difficulté du traitement est aussi d'empêcher la surproduction d'androgènes.

Mais aussi de nombreuses contraintes

Si le traitement semble mieux rôdé à l'heure actuelle, il n'en reste pas moins contraignant :

- Le suivi médical doit être régulier. Il doit être fait par un spécialiste de la maladie qui doit adapter le traitement à chaque individu, pour obtenir une croissance harmonieuse de l'enfant et une vie normale chez l'adulte, en diminuant les problèmes de stérilité et de fatigue,
- la fludrocortisone n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière pour l'instant,
- le traitement doit être adapté dans certaines circonstances : fortes chaleurs, maladies de l'enfant avec de la fièvre, vomissements, opération chirurgicale...pour éviter une insuffisance surrénale aiguë.

Les interventions chirurgicales doivent être discutées pour les toutes petites filles.

Un impact psychologique important

L'impact psychologique est important pour les parents au moment **de l'annonce de la maladie**.

Ils se sentent responsables car la maladie est génétique et bien qu'on dispose d'un traitement pour celle-ci, l'enfant devra prendre des médicaments toute sa vie.

Le traumatisme peut être augmenté si des opérations chirurgicales s'avèrent nécessaires.

Des difficultés pour donner le traitement aux tout petits enfants viennent parfois s'ajouter à la complexité de celui-ci.

Les adolescents se posent également beaucoup de questions sur leur avenir sexuel et sont parfois confrontés à des prises de poids excessives qui ont quelquefois commencé dès l'enfance.

On ne guérit pas de l'HCS, mais la régularité des examens et le suivi rigoureux du traitement sont quelques unes des conditions indispensables pour mener la vie la plus normale possible et éviter les problèmes d'infertilité pour les adultes.

L'association ne possédait pas d'état des lieux pour cette maladie. La transition pédiatrie-médecine d'adulte était presque inexistante. Une étude, sur tous les aspects de la maladie, les traitements et leurs conséquences, avec un travail en commun d'équipes de spécialistes pour les enfants et pour les adultes, devenait nécessaire.

Trois centres de référence labellisés par le ministère de la santé selon les arrêtés publiés en septembre 2005 et en juin 2006 peuvent prendre en charge la pathologie de l'HCS en bloc 21 et mener des recherches sur le sujet :

Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance :
Coordonnateur : Pr Julianne LEGER, service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. L'équipe du Pr Touraine appartient à ce centre de référence.

Centre de référence médico-chirurgical des maladies rares du développement sexuel :
Coordonnateur : Pr Pierre CHATELAIN, Service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Debrousse – Hospices civils de Lyon

Centre de référence des maladies rares de la surrénale :
Coordonnateur : Pr Jérôme BERTHERAT, Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques, Hôpital Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

L'ASSOCIATION « SURRENALES »

L'association « SURRENALES » est une association loi 1901, reconnue d'intérêt général, elle a été créée en 1996 pour rompre l'isolement des personnes atteintes des maladies des surrénales.

Les ambitions de l'ASSOCIATION SURRENALES se résument en trois objectifs principaux :

- **une information sur les différentes maladies des surrénales largement diffusée et plus approfondie, tout en restant à la portée de tous,**
- **une meilleure prise en charge des patients menant à terme à une amélioration de leur confort de vie,**
- **un soutien actif des efforts de recherche dans le domaine des maladies des surrénales.**

Les principales maladies des surrénales sont **la maladie d'Addison, les insuffisances surrénales secondaires, l'hyperplasie congénitale des surrénales, le syndrome de Cushing, le phéochromocytome, le syndrome de Conn et l'hypoplasie des surrénales.** Il existe toutefois d'autres maladies affectant les surrénales, encore plus rares.

□ **Les objectifs de l'association Surrénales**

○ L'information :

L'association, avec la collaboration des centres de référence, s'efforce de **mobiliser** les médecins spécialistes pour mieux informer les patients et leurs familles, des affections qui les concernent ainsi que des traitements actuels et des recherches en cours.

Des réunions d'écoute et d'information sont organisées à cet effet dans les principales grandes villes de France.

Les comptes-rendus de ces réunions et la transcription des conférences permettent de répondre à la plupart des questions des malades et de leurs familles.

Toujours en collaboration avec des médecins spécialistes et grâce au soutien de ses partenaires, l'association rédige, édite et distribue **des plaquettes d'information** ainsi que divers documents sur les maladies des surrénales : plaquettes sur la maladie d'Addison, le syndrome de Cushing et l'hyperplasie Congénitale des Surrénales.

o La prise en charge et la recherche :

Parmi les partenaires de l'association Surrénales, figurent plusieurs **Centres de Référence** labellisés dans le cadre du « plan national maladies rares 2004 » du Ministère de la Santé et des Solidarités et dont l'un des objectifs est l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares des surrénales.

L'association participe à la rédaction de fiches médicales pour Orphanet et à la rédaction de la carte de soins d'urgence de la Haute Autorité de Santé pour l'insuffisance surrénale aiguë.

En outre, l'association, toujours avec l'aide des centres de référence, concentre ses efforts sur **l'étude des effets secondaires des traitements substitutifs** (hydrocortisone, notamment), l'amélioration de leurs dosages, tant pour les adultes que pour les enfants, ainsi que **la distribution de tous les traitements en pharmacies de ville** (la fludrocortisone n'est disponible qu'en officines hospitalières) et la possibilité de **les obtenir sous forme pédiatrique**.

L'association Surrénales encourage la recherche liée aux maladies des surrénales.

Elle a aidé modestement, en 2005, au financement d'un projet de recherche sur le complexe de Carney et d'un autre projet sur les formes rares d'hyperplasies congénitales des surrénales.

Elle est membre de l'Alliance Maladies Rares et de la Fédération des Maladies Orphelines.

Le GIS-Institut des maladies rares et la FMO ont permis le financement de plusieurs projets de recherche sur les maladies rares des surrénales.

Pour la première fois, en 2005, en collaboration avec l'Inserm, l'association a lancé un appel d'offre de projet de recherche sur l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales en bloc 21 hydroxylase.

L'association Surrénales met également de nombreuses informations à la disposition du grand public sur son site Internet : www.surrenales.com.

L'appel à projet « Équilibre Surrénales » 2006 « Pour mieux connaître l'HCS en bloc 21 ou améliorer la prise en charge des malades »

Si des progrès notables ont été réalisés ces dernières années sur la connaissance physiopathologique de l'HCS, sur son diagnostic et sur la prise en charge et le traitement des malades, beaucoup reste encore à faire afin de mieux comprendre et traiter cette maladie.

L'association Surrénales, en collaboration avec l'Inserm, a lancé en 2006 un appel à projets de recherche doté d'un budget de 150 kEuros (50 kEuros par an pendant 3 ans) dédié à l'hyperplasie congénitale des surrénales en bloc 21, la plus fréquente des HCS.

L'appel à projet de recherche pluridisciplinaire centré sur le bloc en 21-Hydroxydase devait répondre à l'un des domaines prioritaires suivants :

- Nouvelles cibles thérapeutiques
- Optimisation des stratégies de prise en charge : thérapeutique des formes sévères, prise en charge de la croissance et de l'obésité, voies et modes d'administration des médicaments...
- Epidémiologie descriptive, histoire naturelle de la maladie, étude des sous-groupes...

Sept projets ont été reçus, parmi lesquels 3 ont été déposés par des équipes étrangères (2 aux USA et 1 en Allemagne).

Les 7 projets ont été évalués, chacun par 2 experts issus des listes d'experts Inserm et du GIS-Institut des maladies rares¹, pour lesquels il n'y avait pas de conflit d'intérêt, et selon une grille d'évaluation proposée par l'Inserm et le GIS. Les projets ont été appréciés en fonction de leur plus-value pour le traitement et la prise en charge des malades, de leur originalité et de leur compétitivité dans le contexte international, de la qualité du projet, enfin de l'existence de collaborations européennes et/ou internationales.

Les expertises ont ensuite été analysées par un conseil scientifique (un biologiste, un pédiatre, un endocrinologue et un hématologue) qui, après délibération suivie d'une discussion avec l'association Surrénales, a retenu le projet du Pr Philippe Touraine.

Un soutien fort de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

L'Inserm a mis à disposition de l'association Surrénales des moyens humains et logistiques, son expérience en matière de gestion et d'évaluation des appels à projet de recherche et a assuré une large diffusion de l'appel à projet auprès de la communauté scientifique.

¹ Groupement d'Intérêt Scientifique
<http://www.institutmaladiesrares.net>

La caution apportée par l'Inserm à cet appel à projet de l'association Surrénales témoigne de sa capacité à promouvoir de manière originale des travaux de recherche essentiels, en complément de ceux soutenus dans le cadre des Programmes nationaux de recherche (PNR) de l'Institut.

Ce projet de recherche sur l'HCS en bloc 21 témoigne par ailleurs de la volonté de l'Inserm de développer des réseaux de recherche clinique et en santé des populations, notamment centrés sur les pathologies de l'enfant. Ils ont pour objectif de favoriser un partenariat le plus en amont possible entre les chercheurs, les cliniciens les associations de malades et les industriels.

L'Inserm a en effet instauré depuis 2002 un partenariat avec les associations de malades : près de 300 associations nationales de malades, de personnes handicapées et de leur famille sont ainsi devenues des interlocuteurs réguliers de l'Inserm.

L'Inserm a intégré des associations dans les comités d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (COSSEC). L'institut les forme à la lecture de protocoles de recherche clinique et les consulte dans l'analyse de la qualité de vie des personnes entrant dans des essais.

Le projet de recherche retenu

Le projet de recherche intitulé « *Suivi à l'âge adulte des patients porteurs d'un bloc en 21 Hydroxylase à révélation précoce et implications thérapeutiques* » reçoit la Bourse « Équilibre Surrénales » 2006.

Ce projet sera coordonné par **Philippe Touraine**, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris et [Unité Inserm 808 « Implication des hormones de la famille prl/gh dans les processus tumoraux : approches moléculaire, clinique et thérapeutique »](#).

Il rassemble de manière originale des endocrinologues pédiatres et endocrinologues pour adultes :

- **Michel Polak**, Hôpital Necker, Paris

[Equipe Inserm 363 « Développement normal et pathologique des organes endocrines »](#)

- **Juliane Léger** et **Jean-Claude Carel**, Hôpital Robert Debré, Paris

[Unité Inserm 690 « Diabète de l'enfant et développement »](#) et [Unité Inserm 561 « Immunologie, génétique et traitement des maladies métaboliques et du diabète »](#)

- **Philippe Chanson**, Hôpital Bicêtre, Paris

[Unité Inserm 693 « Récepteurs stéroïdiens : physiopathologie endocrinienne et métabolique »](#)

- **Sophie Christin-Maître**, Hôpital Saint-Antoine

L'objectif de cette étude est de mener une évaluation clinique et thérapeutique des patients présentant une HCS par bloc en 21-hydroxylase. Les recherches seront centrées sur le dépistage à l'âge adulte des complications de cette maladie, leur survenue en fonction des thérapeutiques utilisées pendant l'enfance et leur prise en charge.

L'objectif principal est de faire un bilan de santé des jeunes adultes avec HCS en bloc 21 afin d'évaluer les résultats de la prise en charge pédiatrique passée. Il s'agit notamment de dépister les complications sur le plan de la fertilité le métabolisme et les paramètres de qualité de vie.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le rapport entre l'utilisation de traitements au long cours par hydrocortisone pendant l'enfance et les conséquences à l'âge adulte.

L'ensemble de cette évaluation reposera sur l'analyse du dossier de pédiatrie puis sur un examen clinique et une évaluation hormonale et radiologique qui seront identiques pour tous les patients.

Tous les dossiers de patients atteints d'HCS en bloc 21 des services d'endocrinologie faisant partie du Centre de Référence des maladies rares de la croissance labellisé fin 2005 (Pitié-Salpêtrière, Bicêtre, Saint-Antoine) seront analysés. Jusqu'à 150 dossiers de patients pourront être traités au cours de l'année qui vient et un dispositif prospectif va être mis en place pour les années à venir.

En conclusion, ce projet permettra d'appréhender au mieux la prise en charge optimale tant pendant l'enfance qu'à l'âge adulte et discuter l'opportunité de nouveaux traitements comme les insulino-sensibilisateurs², voire l'hormone de croissance.

² Substances contrant la résistance à l'insuline liée au surpoids