

## Concepts éprouvés et nouvelles perspectives

# Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase

Dr méd. Tanja Haamberg<sup>a</sup>, Dr méd. Amineh Troendle<sup>b</sup>, Dr méd. Franziska Phan-Hug<sup>c,e</sup>, Brigitte Wyniger<sup>d</sup>, Prof. Dr méd. Christa E. Flück<sup>a,e</sup> et le groupe de travail DSD de la SSED<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Pédiatrique Endocrinologie et Diabétologie, Kinderkliniken Inselspital Bern, <sup>b</sup> Endocrinologie et Diabétologie FMH, Lindenhofspital Bern,

<sup>c</sup> Pédiatrique Endocrinologie et Diabétologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, <sup>d</sup> AGS-Initiative Schweiz (www.ags-initiative.ch),

<sup>e</sup> Arbeitsgruppe Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD – disorder of sexual development) der Schweizerischen Gesellschaft Pädiatrique Endocrinologie und Diabétologie (www.sgped-ssedp.ch)



Bien que la pathogenèse, la génétique et le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase soient déjà connus depuis longtemps et qu'un programme de dépistage néonatal fructueux soit établi depuis 1992, il persiste encore des questions non résolues. Les discussions actuelles se concentrent notamment sur les nouveaux médicaments, sur la qualité de vie, sur les nouveautés en médecine prénatale et sur la fertilité. Le «patient informé», qui est en possession des données sur sa maladie et les comprend, est un autre thème essentiel.

A la demande de ags-initiative.ch, de l'association suisse des patients atteints d'HCS, et dans le but de contribuer à l'information des patients, nous avons élaboré, en collaboration avec le groupe de travail DSD («disorders of sex development») de la Société Suisse d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques (SSED<sup>e</sup>), une check-list santé, dans laquelle peuvent être résumées toutes les principales données de santé d'une personne atteinte d'HCS. Cette check-list est remise au patient (ou à ses parents) à des fins d'autogestion et dans l'idéal, elle est complétée régulièrement lors des visites médicales. Dans cet article, nous souhaitons attirer l'attention sur cette check-list et mettre en lumière de nouveaux aspects sur le thème de l'HCS.

## Contexte [1]

Dans sa forme classique, l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), ou syndrome adrénogénital, est une maladie à transmission autosomique récessive, qui est liée à un trouble congénital de la biosynthèse du cortisol. En Suisse, elle touche env. 1:9000 nouveau-nés (chiffres repris de www.neoscreening.ch) et elle est typiquement provoquée par une mutation du gène *CYP21A2*, qui code pour l'enzyme 21-hydroxylase. Cette enzyme catalyse la formation de 11-désoxycortisol à partir de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) ainsi que la formation de désoxycorticostérone à partir de la progestérone. Dans l'HCS par déficit en 21-hydroxylase, l'activité enzymatique est réduite à <5% de sa fonction (fig. 1). En raison du déficit en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes, il se produit une stimulation par levée du rétrocontrôle négatif. Le déficit en cortisol provoque une élévation de la corticolibérine («corti-

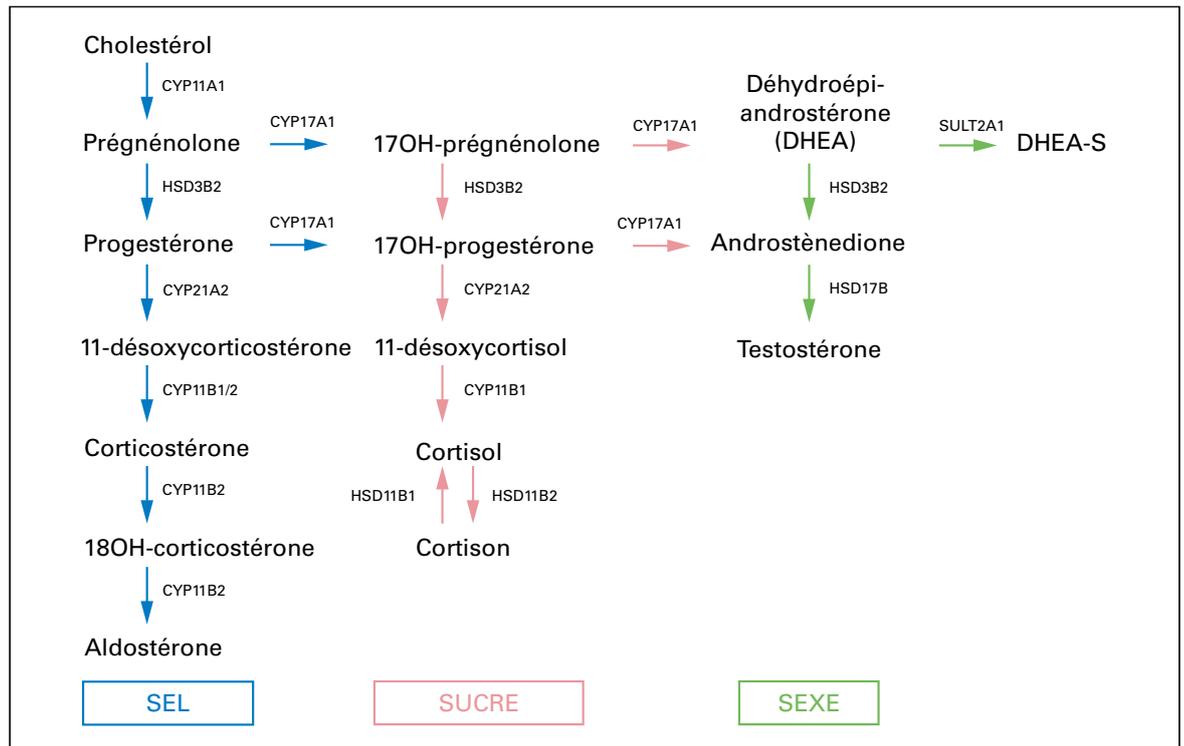
cotropin-releasing hormone», CRH) dans l'hypothalamus et de l'adrénocorticotrophine («adrenocorticotrophic hormone», ACTH) dans l'hypophyse (fig. 2). L'ACTH stimule la corticosurrénale qui, en raison du déficit, est uniquement capable de produire en quantités accrues des androgènes surrénaux, au lieu de produire du cortisol (fig. 1 et 2).

Chez les fillettes touchées, cela se traduit par une virilisation des organes génitaux externes *in utero*, ainsi qu'après la naissance. Sur le plan clinique, les garçons touchés ne présentent pas d'anomalies génitales à la naissance. Avec le temps, en raison de l'élévation des androgènes, les enfants non traités ou insuffisamment traités présentent une nette accélération de l'âge osseux et de la croissance, ainsi qu'une pseudo-puberté précoce, ce qui peut être à l'origine d'une petite taille à l'âge adulte. Le déficit en aldostérone est responsable d'une stimulation du système rénine-angiotensine régulateur (fig. 2). Dans l'HCS avec perte de sel, le déficit en aldostérone provoque une excrétion accrue de sodium et d'eau accompagnée d'une réabsorption accrue du potassium, ce qui peut déjà au cours de la première semaine de vie donner lieu à des troubles électrolytiques potentiellement fatals, avec hyponatrémie et hyperkaliémie, ainsi qu'acidose métabolique. Par la suite, les patients peuvent être en proie à un retard de croissance. Dans les cas extrêmes, les enfants peuvent décéder de manière soudaine, par choc hypovolémique.

En Suisse (et dans la plupart des pays européens), la maladie est dépistée par immunodosage de la 17OHP

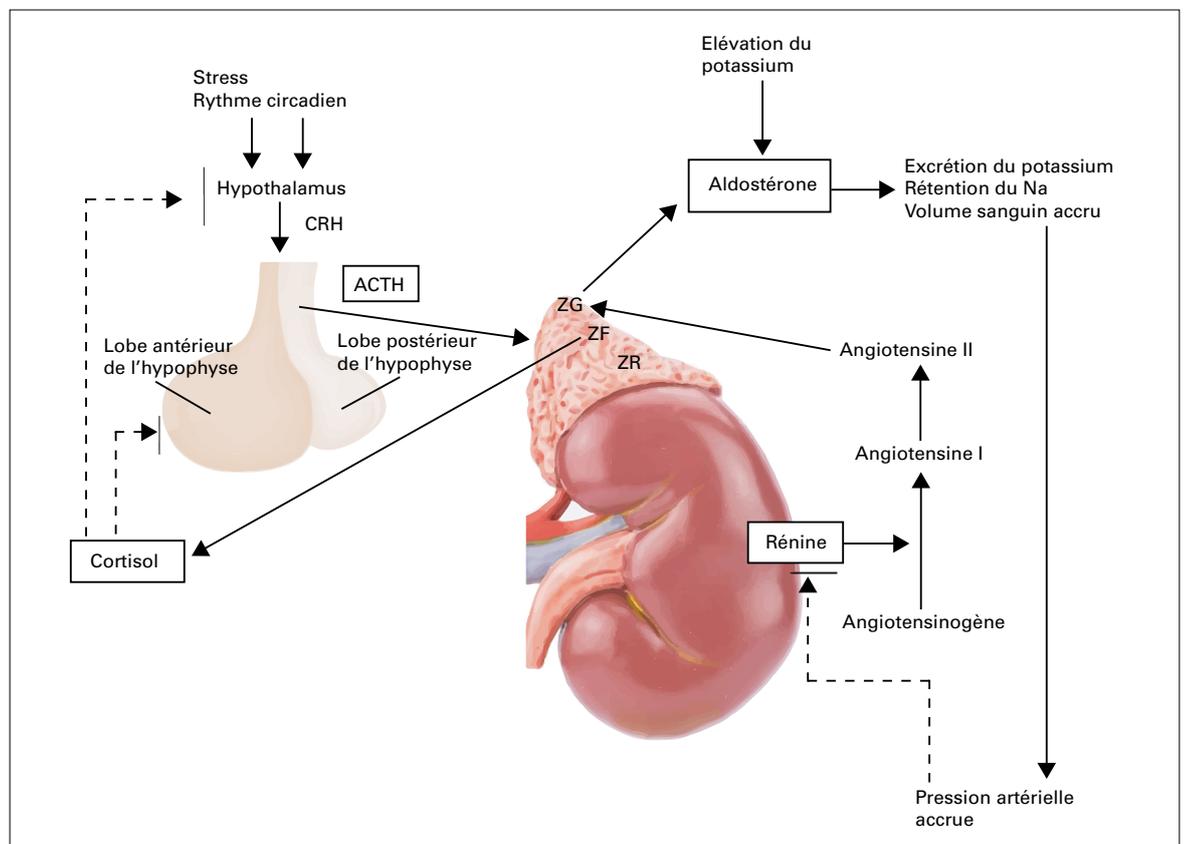


Tanja Haamberg



**Figure 1:** Biosynthèse d'hormones stéroïdiennes par les glandes surrénales.

CYP = enzyme du cytochrome P450; HSD3B2 = 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2; HSD11B2 = 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2; HSD17B = 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2; SULT2A1 = sulfotransférase 2A1.



**Figure 2:** Système de régulation hypothalamo-hypophysaire et système rénine-angiotensine-aldostérone.

CRH = «corticotropin-releasing hormone», ACTH = «adrenocorticotropin hormone», ZG = zone glomérulaire, ZF = zone fasciculée, ZR = zone réticulée.

dans le cadre du dépistage néonatal lors du 4<sup>e</sup> jour de vie («test de Guthrie») et peut ensuite être traitée rapidement. Dès la réception d'un test de Guthrie pathologique, l'endocrinologue pédiatrique compétent est informé et le nouveau-né touché et ses parents sont immédiatement convoqués au centre hospitalier spécialisé. Un diagnostic de confirmation est réalisé et en cas de résultats positifs, un traitement de substitution hormonale est d'emblée initié. Ce traitement, qui repose sur la substitution des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes par Hydrocortone® et Florinef®, doit être poursuivi à vie.

Outre l'HCS classique, il existe également une forme plus légère, dite «non classique» ou «late onset», qui peut se caractériser par des manifestations d'intensité variable de l'excès androgénique, mais qui peut également rester asymptomatique sur le plan clinique. Dans la mesure où la perturbation de la synthèse du cortisol est moindre, ces patients ne sont que très rarement victimes d'une crise addisonienne. L'HCS non classique/«late onset» est nettement plus fréquente et touche env. 0,1–0,2% de la population caucasienne et, par ex. jusqu'à 3,7% de la population chez les Juifs ashkénazes [2]. Plus de 100 mutations du gène CYP21A2 sont connues, pouvant être responsables d'une HCS de sévérité variable en corrélation avec l'activité enzymatique résiduelle. Par conséquent, il existe une bonne corrélation génotype-phénotype, raison pour laquelle une analyse génétique doit assurément être réalisée. Le plus souvent, une recherche des «hot spot», autrement dit des mutations les plus fréquentes, est pratiquée initialement en tenant compte des différences ethniques et locorégionales des différentes mutations [3].

### Médecine prénatale [1]

En 2010, lors de la rédaction des recommandations actuelles relatives au traitement de l'HCS, le *traitement prénatal* de l'HCS par dexaméthasone chez la future mère était considéré comme expérimental [1] et aujourd'hui encore, il suscite toujours de vives controverses [4]. Il est pourtant connu que l'administration de dexaméthasone via la mère peut réduire les concentrations d'androgènes chez le fœtus, en diminuant la biosynthèse d'hormones stéroïdiennes par les glandes corticosurrénales du fœtus [4–6]. Ce traitement vise à réduire/prévenir la virilisation des organes génitaux externes chez les fillettes touchées, l'objectif étant d'éviter de devoir recourir à une opération de féminisation et d'épargner un stress émotionnel aux parents lorsque le nouveau-né n'a pas un sexe clairement déterminé. La corticothérapie prénatale ne peut toutefois pas empêcher la substitution hormonale par glucocorticoïdes et

minéralocorticoïdes, nécessaire à vie, et ne peut pas prévenir le redouté syndrome de perte de sel après la naissance. Seule la dexaméthasone peut être utilisée comme glucocorticoïde pour le traitement prénatal, car ce corticostéroïde de synthèse n'est pas inactivé par la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 $\beta$ -HSD 2) placentaire et parvient ainsi au fœtus. La virilisation intra-utérine débute env. à partir de la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse, ce qui signifie que pour être efficace, le traitement doit être initié dès que la grossesse est connue. A partir de la 9<sup>e</sup> semaine de grossesse, l'enzyme 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 est normalement exprimée de façon transitoire dans les glandes surrénales du fœtus, ce qui permet alors aux surrénales de produire du cortisol au lieu d'androgènes afin de préserver les organes génitaux externes féminins d'une virilisation [7]. Le fœtus atteint d'HCS n'est pas capable de produire du cortisol et la production d'androgènes entraîne une virilisation. Administré à ce moment-là, le traitement par dexaméthasone substitue la production déficiente de cortisol chez le fœtus et réduit la virilisation jusqu'à 80%, d'après la littérature [8, 9]. Le traitement est néanmoins sujet à controverses, et d'après les recommandations actuelles [1], il devrait uniquement être proposé dans le cadre d'études contrôlées en raison d'effets indésirables incertains [1, 10, 11]. Chez la mère, les effets indésirables du traitement incluent avant tout œdèmes, vergetures, prise de poids, hypertension et diabète gestationnel. Concernant l'effet de la dexaméthasone sur le fœtus, un faible poids de naissance a avant tout été décrit [11], comme pour les enfants dont les mères sont fumeuses [13]. Par ailleurs, des études conduites avec des singes rhésus sont parvenues à montrer que les corticostéroïdes avaient un impact négatif sur le développement cérébral [14]. Les études cliniques réalisées avec des enfants ayant reçu un traitement prénatal par dexaméthasone ont montré des valeurs de QI normales et une capacité d'apprentissage normale. Ces enfants présentaient également une mémoire à long terme normale et un développement moteur normal [14]. En revanche, ils présentaient une mémoire de travail verbale limitée ainsi qu'une anxiété sociale accrue [14, 15]. Des études à long terme supplémentaires sont toutefois nécessaires pour déterminer les répercussions sur le long cours.

Etant donné que l'HCS est une maladie à transmission autosomique récessive, un parent atteint de la maladie ayant déjà un enfant atteint a une probabilité de 1:4 de concevoir un autre enfant atteint de la maladie. Vu que le traitement prénatal sert à réduire la virilisation chez les fœtus de sexe féminin atteints d'HCS, le traitement est uniquement bénéfique et pertinent chez 1:8 enfants.

Pour éviter le traitement de fœtus non touchés, plusieurs centres proposent depuis peu le «fetal sexing», autrement dit la détermination du sexe du fœtus à partir du sang maternel à partir de la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse [16, 17]. S'il s'agit d'un garçon, le traitement par dexaméthasone est rapidement interrompu ou n'est pas du tout débuté. Chez les filles, le test génétique du gène CYP21A2 est réalisé à partir de la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse env. par prélèvement de villosités chorales. En cas de test génétique positif, le traitement par dexaméthasone selon le schéma établi est poursuivi jusqu'à la naissance; en cas de résultat négatif, il est sans tarder réduit progressivement [4, 18]. A notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature concernant le taux d'avortement après *diagnostic prénatal d'HCS*. Nous présumons (espérons) qu'il est faible car, en cas de traitement adéquat, l'HCS n'altère pas le développement physique et mental.

Dans un futur proche, il devrait également être possible de réaliser le test génétique du fœtus à la recherche d'une mutation du gène CYP21A2 directement à partir du sang maternel [19]. Par ailleurs, suite à la votation populaire du 5. 6. 2016, il sera également possible à l'avenir en Suisse de réaliser un *diagnostic préimplantatoire* de l'HCS en cas de fécondations in vitro (FIV) sous l'indication «rare disease». Cela permettra de renoncer activement à l'implantation d'un embryon avec HCS.

En résumé, il convient de retenir que le traitement prénatal de l'HCS par dexaméthasone est controversé et devrait uniquement être proposé dans des conditions strictement contrôlées dans le cadre d'études [1, 4]. En principe, le traitement d'un enfant atteint d'HCS peut aussi sans problème être initié après la naissance, tout en sachant que les nouveau-nés de sexe féminin ont alors souvent des organes génitaux virilisés, pouvant éventuellement faire l'objet d'une correction chirurgicale ultérieure, si la patiente le souhaite. La question de savoir si le diagnostic préimplantatoire constitue une alternative reste une question éthique, sur laquelle les futurs parents doivent se pencher avec le médecin traitant.

## Traitements/médicaments: concepts connus et nouveautés

Chez les enfants et les adolescents, le traitement de l'HCS classique repose sur l'administration d'Hydrocortone® (HC) à une dose de 10–15 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle répartie en 3 prises et de Florinef® à une dose journalière d'env. 0,05–0,2 mg répartie en 1–2 prises. De même, une supplémentation en NaCl est indiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons atteints d'HCS avec perte de sel. Hydrocortone® constitue le traitement de choix, car ce médicament offre des avantages considérables en terme de croissance staturale par rapport à la dexaméthasone et à la prednisolone [20, 21]. Il convient d'administrer la dose la plus faible possible de corticostéroïde. L'administration de suspensions n'est pas recommandée, car la dissolution du principe actif dans des liquides n'est pas uniforme [22]. Il est déterminant de contrôler régulièrement le traitement, à la fois sur le plan clinique et biochimique, afin d'éviter aussi bien un syndrome de Cushing (en cas de surdosage) qu'un excès d'androgènes (en cas de sous-dosage). Un traitement bien contrôlé permet d'éviter les crises Addisoniennes, un syndrome de Cushing et une virilisation, et permet une croissance et un développement normaux (tab. 1).

Une fois la croissance staturale achevée, il est possible (mais pas obligatoire!) de passer à des corticoïdes de longue durée d'action, tels que la prednisolone, à une dose de 4–6 mg/jour répartie en 2 prises. La substitution en minéralocorticoïdes devrait être réévaluée à l'âge adulte, car elle n'est souvent plus nécessaire [1]. Durant la période néonatale, les récepteurs des minéralocorticoïdes dans le rein sont réduits, raison pour laquelle les nouveau-nés ont un besoin en minéralocorticoïdes nettement plus élevé que les adultes [24]. L'évaluation devrait se faire par mesure de la pression artérielle et dosage de la rénine dans le sang [1]. En cas de tendance préalable à des crises de perte de sel, l'arrêt du traitement par minéralocorticoïdes n'est pas recommandé. Dans les situations de stress, comme en cas de maladie, d'accident ou d'opération, la dose de corticostéroïde

**Tableau 1:** Conséquences du surdosage chronique et du sous-dosage chronique des glucocorticoïdes (adapté d'après [25]).

Sous-dosage		Surdosage
Hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie	<b>Système cardiovasculaire</b>	Hypertension, rétention volémique, œdèmes, hypernatrémie, hypokaliémie
Hypoglycémie (gluconéogenèse↓)	<b>Foie</b>	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie (gluconéogenèse ↑, lipolyse ↑)
Fusion prématurée des épiphyses par excès d'androgènes, masse osseuse accrue	<b>Os</b>	Ostéogénie, ostéoporose (inhibition de la fonction des ostéoblastes, antagoniste de la vitamine D)
Perte de poids	<b>Tissu adipeux</b>	Redistribution du tissu adipeux (Cushing), hyperlipidémie (lipolyse ↑)
Faiblesse musculaire, myalgie	<b>Muscles</b>	Atrophie musculaire, myopathie

devrait être adaptée au besoin accru dans ces situations. En cas de maladie et de fièvre d'intensité légère, l'HC devrait être doublée; en cas de fièvre élevée  $>39^{\circ}\text{C}$  et d'altération de l'état général, la dose devrait être triplée. En cas d'accident, d'opérations ou d'infections sévères, l'HC devrait être administrée par voie intraveineuse. Chez les enfants pesant  $<10\text{ kg}$ , il convient d'administrer 25 mg de SoluCortef®; en cas de poids corporel compris entre 10 et 25 kg, il convient d'administrer 50 mg de SoluCortef®; en cas de poids corporel  $>20\text{ kg}$ , il convient d'administrer 100 mg de SoluCortef®. Les patients sont tenus d'emporter avec eux une carte d'urgence mentionnant ces informations. Il existe en outre une ampoule d'urgence, qui contient 100 mg de SoluCortef® et qui peut être utilisée immédiatement sous forme d'injection intramusculaire ou intraveineuse en cas de crise addisonienne. En cas de séjours à l'étranger ou par ex. de randonnées dans des contrées isolées, le patient atteint d'HCS doit emporter avec lui ces médicaments d'urgence.

Actuellement, des préparations d'HC modifiées sont en cours de développement, permettant une absorption retardée de l'HC à partir de l'intestin. Le principe actif est libéré en continu durant la journée et la nuit («long acting, modified-released»; Chronocort®). Dans des études de phase II [23, 24], il a pu être montré qu'une administration 2x par jour permettait de s'approcher très fortement de la sécrétion physiologique de cortisol et d'obtenir un très bon contrôle des androgènes. La substance est actuellement testée dans des études de phase III. Elle n'a pour l'instant pas encore été évaluée chez les enfants. Il s'agirait toutefois d'une très bonne option, lorsque l'on sait que précisément durant l'enfance, un contrôle optimal est essentiel pour garantir un développement physique normal.

## Fertilité [27]

### Chez les femmes

Les données relatives à la fertilité et à la grossesse ne sont pas tout à fait homogènes dans les différentes études réalisées. Dans certaines études, une fertilité limitée a été décrite chez les patientes atteintes d'HCS classique par rapport à la population normale [28]. La fertilité réduite chez les patientes atteintes d'HCS classique est d'une part liée à des causes anatomiques (antécédents de correction chirurgicale des organes génitaux) et à des cycles anovulatoires dus à l'excès d'androgènes ou à l'absence d'implantation de l'embryon en raison de taux de progestérone élevés, ce qui se produit en cas de traitement insuffisant. Un surdosage de l'HC réduit également la fertilité par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire [25]. Par ailleurs, les patientes atteintes

d'HCS classique ont souvent un désir d'enfant moindre [28]. A cet égard, des facteurs psychologiques ont été décrits, et une étude est parvenue à montrer que les patientes atteintes d'HCS classique et non classique étaient plus souvent homosexuelles par rapport au groupe contrôle correspondant [27]. Des données suggèrent que cette orientation sexuelle serait liée au degré d'androgénisation prénatale [27]. Les patientes atteintes d'HCS qui désirent un enfant parviennent le plus souvent à combler ce désir [28]. Chez les patientes atteintes d'HCS non classique, la fertilité ne semble que légèrement réduite, mais en l'absence de traitement, un taux accru d'avortements a été décrit [28, 29]. Contrairement aux inclusions surrénaliennes intra-testiculaires (ISIT) chez l'homme, les inclusions surrénaliennes intra-ovariennes sont très rares [32].

### Chez les hommes

Chez les hommes atteints d'HCS, la fertilité semble être réduite d'env. 30% [31]. Toutefois, seuls de petits groupes de patients ont généralement été évalués dans les études. La diminution de la fertilité semble principalement être due aux ISIT, mais ces patients présentent en outre une spermatogenèse réduite et une fonction des cellules de Leydig diminuée [32]. Chez les hommes adultes présentant un déficit en 21-hydroxylase, une incidence des ISIT de 94% a été rapportée [33], mais des ISIT ont été également décrites chez des garçons prépubères [34]. Les ISIT ont pour origine du tissu corticosurrénalien ectopique, qui a migré avec le tissu testiculaire lors de la descente testiculaire et est ACTH-dépendant. Ni l'incidence ni la morphologie ne sont corrélées aux profils hormonaux [35]. Le remplacement transitoire du traitement par HC par de la dexaméthasone semble être capable de réduire la taille de la tumeur et d'améliorer la fertilité [38]. Toutefois, étant donné que des doses élevées de dexaméthasone sont nécessaires et qu'elles sont associées à des effets indésirables correspondants, la dexaméthasone doit uniquement être envisagée comme traitement à court terme afin d'améliorer la fertilité. Il est en outre essentiel que le patient suive un traitement à long terme bien contrôlé. En effet, la fertilité réduite peut encore avoir d'autres causes, notamment d'une part l'hypogonadisme secondaire provoqué par des doses d'HC trop élevées, et d'autre part le rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus/hypophyse, suite à l'excès d'androgènes, par transformation des androgènes en œstrogènes (androstènedione en estrone et testostérone en estradiol). Dans cette situation, pour évaluer la fonction des cellules de Sertoli, la mesure de l'inhibine B représente un meilleur marqueur que l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH) [35].

## Santé mentale et qualité de vie [1]

La *santé mentale* («mental health») fait partie intégrante de la santé et elle est déterminée par différents facteurs socio-économiques, biologiques et environnementaux (OMS). Au sens strict, les patientes atteintes d'HCS classique (46,XX) appartiennent au groupe des patients avec variantes du développement sexuel (DSD – «disorder of sexual development»). Les recommandations [37] s'appliquant spécifiquement à ce groupe de patients préconisent que ces patients soient pris en charge par une équipe interdisciplinaire, et un psychologue spécifiquement formé devrait toujours faire partie de l'équipe. Sont par ex. traités des thèmes tels que les stratégies de coping pour les parents ou l'appartenance sexuelle à la naissance en cas de virilisation prononcée chez les filles. De même, les éventuelles chirurgies de correction font l'objet de discussions en amont et les patients sont accompagnés à cet égard. Avec le temps, l'équipe interdisciplinaire dispense des conseils quant aux questions ayant trait à la sexualité et la qualité de vie, et elle apporte un soutien face aux problèmes du quotidien, tels que la stigmatisation. Il existe en outre l'association «AGS-Eltern- und Patienteninitiative Schweiz», qui permet aux familles touchées de nouer des liens avec d'autres familles et de s'informer en détails sur l'HCS en dehors des consultations médicales ([www.ags-initiative.ch](http://www.ags-initiative.ch)).

Afin de mesurer la *qualité de vie* («quality of life», QoL), il existe différents instruments/questionnaires, qui permettent notamment d'évaluer la fonction physique, psychologique et sociale, ou encore de déterminer le niveau de satisfaction. Toutefois, ces outils n'ont pas

été spécifiquement développés pour apprécier la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de DSD en général et d'HCS en particulier. Autrement dit, des questionnaires universellement valables, qui sont également utilisés pour d'autres problématiques, sont employés comme instrument de mesure. La littérature fait état de différents résultats, qui ne coïncident pas toujours. D'une manière générale, la qualité de vie des patients atteints d'HCS ne semble pas être limitée [40]. Les patients décrivent avant tout une altération de la qualité de vie en ce qui concerne les items en relation avec la sexualité [39], ainsi que les questions en rapport avec l'image corporelle [42]. Une étude, qui a porté sur des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (3–31 ans), a révélé une adaptation psychologique normale dans les questionnaires adaptés à l'âge des patients [40]. Il faudrait développer des questionnaires spécifiques pour les patients atteints d'HCS ou de DSD afin de mieux pouvoir cerner des aspects spécifiques en rapport avec la maladie (par ex. questions spécifiques concernant la sexualité). D'ici là, les instruments d'évaluation provenant d'autres domaines cliniques peuvent être utilisés. Un autre thème essentiel en lien avec la qualité de vie est le devenir après les interventions chirurgicales de correction des organes génitaux. Il n'existe pas d'études qui démontrent qu'une psychothérapie ou un accompagnement psychologique est capable d'améliorer les conséquences psychosociales négatives d'une opération pour incongruence de genre trop précoce. La décision éthique de la Commission nationale d'éthique pour la médecine humaine (CNE) concernant l'«Attitude à adopter face aux variations du développement sexuel», prise de position 20/2012, stipule: «Pour des raisons éthiques et juridiques, aucune décision significative visant à déterminer le sexe d'un enfant ne devrait être prise avant que cet enfant puisse se prononcer par lui-même dès lors que le traitement envisagé entraîne des conséquences irréversibles et peut être reporté.» Il convient dans la mesure du possible de respecter ce principe.

## Check-list santé

Les patients atteints d'HCS requièrent une prise en charge globale, qui est en premier lieu assurée par un endocrinologue pédiatrique durant l'enfance et l'adolescence, puis par un endocrinologue pour adultes ou un gynécologue. Des contrôles cliniques et de laboratoire réguliers, tous les 3–12 mois, sont recommandés afin que le traitement médicamenteux puisse être surveillé et adapté.

L'objectif est de prévenir les crises Addisoniennes ou un surdosage et de garantir un contrôle optimal du

Correspondance:  
Prof. Dr méd. Christa E. Flück  
Abt. Pädiatrische  
Endokrinologie,  
Diabetologie, Metabolik  
Medizinische Universitätskinderklinik Bern  
Inselspital  
Freiburgstrasse 15 / C845  
CH-3010 Bern  
[christa.flueck\[at\]insel.ch](mailto:christa.flueck[at]insel.ch)

**Tableau 2:** Recommandations relatives aux examens de contrôle et de dépistage chez les enfants et les adolescents présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase.

Contrôle de	Moment
Taille, vitesse de croissance, poids, IMC, examen physique, pression artérielle	A chaque consultation
Age osseux	1x/an (à partir de l'âge de 2 ans)
Contrôle de laboratoire de la concentration sérique de 17OH-progesterone, d'androstenedione et de testostérone; éventuellement, ACTH, DHEA/S	Tous les 6 mois
Contrôle de laboratoire de la concentration sérique de rénine, Na et K	1x/an
Conseil génétique	Lors du diagnostic / avant la transition
Examen gynécologique (éventuellement sous anesthésie)	En cas de besoin (1x chez la fille adolescente)
Echographie testiculaire (ISIT?)	A l'âge de l'école enfantine, avant la transition, en cas de mauvais contrôle
Apports adéquats en vitamine D et calcium? Sport?	A demander lors de chaque consultation
Ostéodensitométrie	Lors de la transition

**Tableau 3:** Recommandations relatives aux examens de suivi chez les adultes présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase.

Contrôle de	Moment
Taille, poids, IMC, examen physique, pression artérielle	A chaque consultation (1–2x/an)
Contrôle de laboratoire de la concentration sérique de 17OH-progesterone, d'androstènedione et de testostérone; éventuellement, ACTH, DHEA/S	Tous les 6–12 mois
Contrôle de laboratoire de la concentration sérique de rénine, Na et K	En cas de besoin
Conseil relatif à la planification familiale/génétique	En cas de besoin
Prévention gynécologique	Tous les 2–3 ans
Echographie testiculaire (ISIT?)	En cas de besoin et en cas de mauvais contrôle
Apports adéquats en vitamine D et calcium? Sport?	A demander lors de chaque consultation
Ostéodensitométrie	Avant la transition, puis en fonction des résultats primaires
Dépistage du syndrome métabolique: – Glycémie à jeun, HbA <sub>1c</sub> , (insuline) – Statut lipidique – Valeurs hépatiques (ASAT/ALAT)	1x/an

traitement à vie, afin de conférer au patient une espérance de vie la plus normale possible, une bonne qualité de vie et un bien-être. Par ailleurs, il devient de plus en plus important que le médecin traitant ne soit pas le seul à posséder tous les documents médicaux du

patient; aujourd'hui, le patient qui a été informé et a bénéficié des explications adéquates souhaite lui aussi gérer ses documents médicaux. A cette fin, nous avons développé, en collaboration avec d'autres membres de la Société Suisse d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques (SSEDP), une check-list, sur laquelle toutes les données pertinentes peuvent être documentées et tous les examens (de contrôle) recommandés sont listés. Le patient conserve cette check-list et a ainsi la possibilité d'accéder à tout moment à toutes les données pertinentes. De cette manière, il sait également quels contrôles sont prévus à quel moment et lorsque des examens complémentaires doivent être planifiés (tab. 2 et 3).

### L'essentiel pour la pratique:

- Tout patient atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) doit porter sur lui une carte d'urgence et être informé au sujet de sa maladie et de son traitement.
- Le traitement prénatal par dexaméthasone, visant à réduire la virilisation intra-utérine des fœtus de sexe féminin, fonctionne, mais il reste controversé en raison d'effets indésirables à long terme incertains.
- De nouvelles préparations à libération retardée d'hydrocortisone sont actuellement évaluées (études de phase III); prises deux fois par jour, ces préparations permettent de s'approcher très fortement de la sécrétion naturelle de cortisol et sont capables de réduire efficacement la production d'androgènes. Elles n'ont toutefois pas encore été évaluées chez les enfants.
- Chez les patients atteints d'HCS, la fertilité peut être limitée. Un traitement bien contrôlé joue un rôle essentiel dans tous les cas. Chez les hommes, la baisse de fertilité est avant tout attribuable aux inclusions surrénales intra-testiculaires (ISIT). Chez les femmes atteintes d'HCS, la fertilité n'est globalement pas réduite, mais les femmes atteintes d'HCS ont plus souvent un désir d'enfant moindre.
- Les thèmes tels que la qualité de vie et la santé mentale ont gagné en importance. La prise en charge globale des patients atteints d'HCS nécessite dès lors des connaissances spécialisées, non seulement dans le domaine somatique mais également dans le domaine psychosocial et psychosomatique.
- Le patient informé: A la demande de ags-initiative.ch, nous avons élaboré une check-list santé permettant de documenter toutes les données de santé pertinentes pour les patients atteints d'HCS. Elle doit permettre aux patients de devenir autonomes. La check-list peut être téléchargée sur le site internet ags-initiative.ch.

### Perspectives et autres aspects actuels

Les thèmes et les questions ouvertes au sujet de l'HCS sont multiples. Outre les thèmes présentés dans cet article, des discussions relatives aux questions suivantes se trouvent dans la littérature spécialisée actuelle:

- Traitement par hormone de croissance chez les patients atteints d'HCS [43, 44];
- Santé osseuse à l'âge adulte [45, 46];
- Syndrome métabolique: causes et effets [47, 48];
- Passage de l'endocrinologue pédiatrique au médecin pour adultes [49, 50].

#### Remerciements

Nous remercions les membres de l'association de patients AGS ([www.ags-initiative.ch](http://www.ags-initiative.ch)) et tous les membres du groupe de travail DSD de la SSEDP ([www.sgped-ssedp.ch](http://www.sgped-ssedp.ch)).

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en rapport avec cet article.

#### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Références

- 1 Speiser PW, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133–60.
- 2 Speiser PW, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37(4):650–67.
- 3 New MI, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(7):2611–6.
- 4 David M, and MG. Forest, Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1984;105(5):799–803.
- 5 Evans MI, et al. Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hyperplasia. *JAMA.* 1985;253(7):1015–20.
- 6 Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;45(1–3):75–82.
- 7 Goto M, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest.* 2006;116(4):953–60.
- 8 Forest MG, Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update.* 2004;10(6):469–85.
- 9 Lajic S, et al. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3872–80.
- 10 Forest MG, Morel Y, David M, Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9(7):284–9.
- 11 New MI, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5651–7.
- 12 Wang X, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA.* 2002;287(2):195–202.
- 13 Uno H, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res.* 1990;53(2):157–67.
- 14 Hirvikoski T, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):542–8.
- 15 Meyer-Bahlburg HF, et al. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):610–4.
- 16 Lo YM, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485–7.
- 17 Lo YM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):768–75.
- 18 Nimkarn S, New MI, Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300(1–2):192–6.
- 19 New MI, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1022–30.
- 20 Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C, Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143(3):402–5.
- 21 Rivkees SA, Crawford JD, Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767–73.
- 22 Merke DP, et al. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):441–5.
- 23 Mallappa A, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1137–45.
- 24 Mallappa A, Debono M, Recent Advances in Hydrocortisone Replacement Treatment. *Endocr Dev.* 2016;30:42–53.
- 25 Reisch N, Arlt W, Krone N, Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(2):73–85.
- 26 Casteras A, et al. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):833–7.
- 27 Meyer-Bahlburg HF, et al. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav.* 2008;37(1):85–99.
- 28 Moran C, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451–6.
- 29 Bidet M, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1182–90.
- 30 Stikkelbroeck NM, et al. Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol.* 2004;14(10):1802–6.
- 31 Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI, Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3070–8.
- 32 Stikkelbroeck NM, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5721–8.
- 33 Reisch N, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1665–70.
- 34 Martinez-Aguayo A, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4583–9.
- 35 Reisch N, et al. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2065–72.
- 36 Claahsen-van der Grinten HL, et al. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil Steril.* 2007;88(3):705e5–8.
- 37 Ahmed SF, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(5):771–88.
- 38 Berenbaum, SA, et al. Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr.* 2004;144(6):741–6.
- 39 Frisen, L., et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3432–9.
- 40 Kuhnle U, Bullinger M, Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(7):511–5.
- 41 Javed A, Lteif A, Kumar S, Update on treatment strategies for optimization of final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(1):164–73.
- 42 Lin-Su K, et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth

- hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1710–7.
- 43 Falhammar H, et al. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4643–9.
- 44 Schulz J, et al. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):531–8.
- 45 Kim MS, et al. Increased Abdominal Adiposity in Adolescents and Young Adults With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):E1153–9.
- 46 Moreira RP, et al. Obesity and familial predisposition are significant determining factors of an adverse metabolic profile in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):111–8.
- 47 Godbout A, et al. Transition from pediatric to adult healthcare: assessment of specific needs of patients with chronic endocrine conditions. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(4):247–55.
- 48 Auchus RJ, et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:275213..