HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN - AFFECTION DE LONGUE DUREE

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase

Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares

Avril 2011

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en avril 2011.

© Haute Autorité de Santé – 2011

Sommaire

Synthèse pour le médecin traitant **6**

1 Le diagnostic doit être évoqué **6**
1.1 Pour une forme sévère (classique) 6
1.2 Pour une forme tardive (non classique) 6

2 Il est nécessaire d'adresser rapidement le patient devant toute suspicion d'HCS en consultation hospitalière spécialisée (pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte) **7**

3 Le patient est pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée **7**

4 Le suivi, régulier, est assuré par l'endocrinologue, en lien avec le médecin traitant **7**

5 L'accompagnement psychologique du patient et des parents doit être adapté **8**

6 Informer sur l'existence d'une association de patients (http://www.surrenales.com) **8**

7 Informations utiles **8**

Guide 9

1 Introduction **9**

2 Objectifs du travail **9**

3 Bilan initial **11**
3.1 Objectifs principaux 11
3.2 Professionnels impliqués 11
3.3 Contenu de l'évaluation initiale 11

4 Prise en charge thérapeutique **13**
4.1 Objectifs principaux 13
4.2 Professionnels impliqués 13
4.3 Traitements médicamenteux spécifiques 13
4.4 Prise en charge chirurgicale 16
4.5 Prise en charge psychologique 17
4.6 Autres traitements non spécifiques (cf. chapitre 6) 17
4.7 Information et éducation des patients et des parents 18
4.8 Rôle des associations de patients 18

5 Suivi **18**
5.1 Objectifs 18
5.2 Professionnels impliqués 19
5.3 Rythme de suivi 19
5.4 Contenu des consultations 19
5.5 Surveillance par le médecin traitant 22
5.6 Objectifs du traitement hormonal 22

6 Prise en charge des pathologies/complications associées **23**
6.1 Prise en charge de la croissance 23

6.2 Prise en charge de la puberté 23
6.3 Fertilité féminine 24
6.4 Fertilité masculine 25
6.5 Prévention et prise en charge de l'ostéopénie 25
6.6 Prévention et prise en charge de l'excès pondéral et des anomalies métaboliques (hypertension artérielle, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémies) 26
6.7 Prise en charge des signes d'hyperandrogénie 27
6.8 Prise en charge de l'insuffisance surrénalienne aiguë 27

7 Prise en charge de la grossesse d'une patiente atteinte d'hyperplasie congénitale des surrénales 28
7.1 Avant la grossesse, réaliser un conseil génétique avec recherche d'une éventuelle hétérozygotie chez le conjoint si la patiente présente au moins une mutation sévère 28
7.2 Forme classique 28
7.3 Forme non classique 28
7.4 Dans les deux cas 28

8 Allaitement chez une patiente atteinte d'hyperplasie congénitale des surrénales .. 29

9 Diagnostic anténatal 29
9.1 Objectifs 29
9.2 Professionnels impliqués 29
9.3 Indications du diagnostic anténatal 29

Annexe 1. Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens..... 31

Annexe 2. Arbre décisionnel du dépistage néonatal 32

Annexe 3. Signes cliniques de l'hyperplasie congénitale des surrénales 33

Annexe 4. Classification des anomalies des organes génitaux selon le stade de Prader 35

Annexe 5. Examen clinique initial 36

Annexe 6. Valeurs de la 17-hydroxyprogestérone dans les formes classiques, non classiques et hétérozygotes du bloc surrénalien en 21- hydroxylase..... 38

Annexe 7. Examens paracliniques initiaux, selon l'âge au diagnostic..... 39

Annexe 8. Protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant et l'adulte..... 40

Annexe 9. Protocole de prise en charge en vue d'une chirurgie 41

Annexe 10. Projet d'accueil individualisé..... 42

Annexe 11. Protocole de suivi en fonction de l'âge..... 43

Annexe 12. Choix thérapeutiques dans les formes non classiques..... 44

Annexe 13. Score de Ferriman et Gallwey..... 45

Annexe 14. Signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénalienne aiguë..... 46

Annexe 15. Stratégies thérapeutiques en cas de grossesse 47

Annexe 16. Stratégie pour les indications de diagnostic prénatal 48

Méthode 49

Participants.....50

Références bibliographiques 52

Synthèse pour le médecin traitant

Le terme « hyperplasie congénitale des surrénales » (HCS) désigne un groupe de maladies autosomiques récessives, caractérisées par des défauts enzymatiques de la biosynthèse du cortisol. Le point commun de toutes ces affections est la diminution de la production de cortisol, qui entraîne une augmentation de la sécrétion d'ACTH hypophysaire et une hyperplasie des surrénales. La plus fréquente des HCS, par déficit en 21-hydroxylase (95% des HCS), est caractérisée par un déficit en cortisol et un excès d'androgènes, accompagnés ou non d'un déficit en aldostérone.

La sévérité de l'hyperplasie congénitale des surrénales dépend du degré du déficit en 21-hydroxylase. On appelle « formes classiques » les formes sévères, et « non classiques », les formes plus modérées, de diagnostic plus tardif. En France, les formes classiques concernent 50 naissances (des 2 sexes) par an. Elles se présentent souvent avec un syndrome de perte de sel (deux tiers des cas) dû à un déficit en aldostérone. Dans les autres cas, il s'agit de formes classiques virilisantes pures. Les filles porteuses de formes classiques d'HCS sont diagnostiquées en prénatal ou à la naissance, devant une virilisation des organes génitaux externes de degré variable (allant de l'hypertrophie clitoridienne à un aspect masculin des organes génitaux externes sans gonade palpable), avec un utérus et des ovaires normaux.

1 Le diagnostic doit être évoqué

1.1 Pour une forme sévère (classique)

- Chez tout nouveau-né :
  - présentant une anomalie des organes génitaux externes sans gonade palpée ;
  - présentant vers 8-15 jours des signes d'insuffisance surrénalienne (vomissements, hypoglycémie, absence de prise de poids, déshydratation) avec hyponatrémie, hyperkaliémie et acidose.
- Chez un nourrisson ou un jeune enfant :
  - chez la fille devant une hypertrophie clitoridienne ;
  - dans les 2 sexes, une pilosité pubienne précoce et une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse.

Rappelons que ces situations sont devenues exceptionnelles grâce au dépistage néonatal systématique en France de l'HCS réalisé au 3e jour de vie (dosage de la 17-hydroxyprogestérone sur papier buvard) permettant de prendre en charge très rapidement ces enfants dans un service d'endocrinologie pédiatrique.

1.2 Pour une forme tardive (non classique)

Ces formes ne sont pas identifiées par le dépistage néonatal systématique. Le diagnostic doit être évoqué :

- chez tout enfant présentant une pilosité pubienne avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse ;
- chez une jeune fille ou une jeune femme présentant un hirsutisme, une acné, des troubles des règles et/ou une hypofertilité.

2 Il est nécessaire d'adresser rapidement le patient devant toute suspicion d'HCS en consultation hospitalière spécialisée (pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte)

Surtout si le patient est jeune, pour la confirmation du diagnostic par le dosage de la 17-hydroxyprogestérone (de base ou après test de stimulation à l'ACTH), la mise en route du traitement et la prise en charge spécialisée (gynécologue, chirurgien pour les patientes, psychologue).

3 Le patient est pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée

La prise en charge diagnostique et thérapeutique est assurée par une équipe multidisciplinaire spécialisée (pédiatre endocrinologue puis endocrinologue adulte, chirurgien pour les filles, gynécologue, psychologue), coordonnée par un centre de référence ou de compétence en endocrinologie, en lien avec le pédiatre et/ou le généraliste.

Le traitement des formes classiques comporte :

- traitement médical substitutif par hydrocortisone et éventuellement par fludrocortisone (en cas de déficit en minéralocorticoïdes). Ce traitement est quotidien et doit être correctement dosé afin d'éviter les complications à court terme (insuffisance surrénalienne aiguë pour les formes sévères) et à long terme (réduction de la taille finale, excès pondéral, hyperandrogénie, trouble de la fertilité). Les doses sont adaptées à la clinique (croissance, prise de poids, signe d'hyperandrogénie, tension artérielle), la biologie (17-hydroxyprogestérone, rénine, androgènes) et l'évolution de l'âge osseux ;
- traitement chirurgical, pour les filles atteintes de forme classique avec virilisation des organes génitaux externes, réalisé par un chirurgien pédiatre ayant l'expérience de cette chirurgie.

Éducation des parents et de l'enfant à la maladie chronique, aux risques d'insuffisance surrénalienne, aux signes de décompensation, au traitement (prise quotidienne) et aux modalités d'adaptation des doses d'hydrocortisone (doublement des doses d'hydrocortisone notamment en cas de fièvre, d'infections, de troubles digestifs [diarrhées, vomissements répétés], d'intervention chirurgicale, d'extraction dentaire, de vaccination, d'accident avec traumatisme important). La famille est formée à l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone (voie intramusculaire) en cas de prise orale impossible.

Une carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien[1] est délivrée à chacun, mentionnant les doses de traitement substitutif et les modalités d'adaptation du traitement, ainsi que le nom et les coordonnées de l'endocrinologue qui suit le patient.

Le traitement des formes non classiques comporte rarement un traitement par hydrocortisone et l'éducation des patients et des parents à la maladie chronique. Le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë est exceptionnel dans ces formes.

4 Le suivi, régulier, est assuré par l'endocrinologue, en lien avec le médecin traitant

Le pédiatre endocrinologue puis l'endocrinologue adulte suivent le patient dans un centre hospitalier spécialisé, tous les 2-4 mois chez le nourrisson, tous les 3-6 mois chez l'enfant et l'adolescent et tous les 6-12 mois chez l'adulte.

[1] « Carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale » disponible auprès des centres de référence ou de l'association Surrénales

Le médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste) :

- surveille la croissance staturale et pondérale (incluant l'indice de masse corporelle [IMC]), la tension artérielle, recherche des signes d'hyperandrogénie ;
- surveille l'adhésion au traitement et s'assure de sa compréhension auprès des familles
- traite les infections intercurrentes courantes (gastro-entérite, infections ORL…)
- vérifie le doublement des doses d'hydrocortisone en cas de fièvre, d'infection intercurrente ;
- dépiste les signes de décompensation en cas de maladies intercurrentes et en cas de décompensation, adresse le patient vers les urgences de l'hôpital le plus proche ;
- en cas de nécessité (troubles digestifs importants, signes d'hypoglycémie et/ou de déshydratation, troubles de la conscience), et avant tout transport en milieu hospitalier, fait l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone dont la dose est inscrite sur la carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien ;
- oriente les couples à risque (existence d'un cas dans la famille et/ou d'une mutation connue chez les parents) vers un centre de référence/compétence. Cette orientation est urgente en cas de projet ou de début de grossesse en vue d'une prise en charge rapide et adaptée.

5 L'accompagnement psychologique du patient et des parents doit être adapté

6 Informer sur l'existence d'une association de patients (http://www.surrenales.com)

7 Informations utiles

- Informations générales - Orphanet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR)
- Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance (http://crmerc.aphp.fr)
- Centre de référence des maladies du développement sexuel (http://ads.aphp.fr)
- Centre de référence des maladies rares de la surrénale (http://surrenales.aphp.fr)
- Coordonnées du centre de compétence le plus proche du domicile du patient accessibles par Internet sur les sites référencés plus haut
- Association Surrénales (http://www.surrenales.com)

Guide

1 Introduction

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase est une anomalie de la stéroïdogenèse surrénalienne (annexe 1) et constitue l'étiologie la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes de l'enfant. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Le déficit en 21-hydroxylase a pour conséquence un défaut de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone en aval, qui entraîne une production exagérée d'ACTH, responsable d'une sécrétion élevée d'androgènes surrénaliens.
Dans les formes classiques, le déficit enzymatique est sévère et entraîne une hyperandrogénie qui virilise les fœtus féminins à des degrés variables, par contre les organes génitaux internes (utérus et ovaires) sont normaux. Les fœtus de sexe masculin ne présentent aucune anomalie des organes génitaux externes. Il existe 2 types de formes classiques : a) La forme avec perte de sel correspond à un déficit sévère en 21-hydroxylase. Le syndrome de perte de sel se révèle dans les 5-15 premiers jours de vie par une absence de prise de poids, voire une perte de poids, avec des vomissements et une déshydratation. b) La forme classique virilisante pure est due à un déficit moins sévère en 21-hydroxylase, où le déficit minéralocorticoïde est le plus souvent absent. Ces formes sont moins fréquentes que les formes avec perte de sel.
Les formes non classiques ou tardives, secondaire à un déficit modéré en 21-hydroxylase, se manifestent dans l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte par des signes d'hyperandrogénie variables et peu spécifiques (pilosité pubienne précoce, accélération de la vitesse de croissance, hirsutisme, troubles des règles, infertilité). Dans certains cas, elles peuvent être totalement asymptomatiques.

Le diagnostic repose sur une élévation de la 17-hydroxyprogestérone sérique (sans ou avec stimulation par l'ACTH). L'étude en biologie moléculaire du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2), gène situé sur le bras court du chromosome 6, permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène.

Le traitement de l'HCS comprend une hormonothérapie substitutive à vie par hydrocortisone, associée éventuellement à la fludrocortisone (en cas de syndrome de perte de sel), et une chirurgie réparatrice des organes génitaux externes chez la fille en cas de virilisation (génitoplastie).

Le dépistage néonatal systématique en France de la maladie, mis en place depuis 1995 par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), par dosage de la 17-hydroxyprogestérone sur papier buvard entre le 3e et le 5e jour de vie, permet le diagnostic des formes classiques de la maladie (dès le début de la deuxième semaine de vie), la détection préclinique du syndrome de perte de sel et dans certains cas la correction rapide d'un sexe erroné chez les filles très virilisées (annexe 2).

2 Objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter, pour les professionnels de santé susceptibles de prendre en charge ces patients, la prise en charge optimale et le parcours de soins des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.
Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues et deux conférences de consensus internationales (2002 et 2010). Dans certains cas, en l'absence d'évidence dans la littérature, les recommandations sont fondées sur l'expérience des membres du groupe et complétées par des avis d'experts lorsque les données étaient manquantes.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

L'objectif principal de ce PNDS est de permettre aux professionnels de santé d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'HCS :

- améliorer la prise en charge à l'âge pédiatrique et adulte ;
- améliorer l'annonce du diagnostic ;
- éviter les erreurs d'assignation de sexe ;
- améliorer le conseil génétique et la prise en charge anténatale ;
- dépister et prendre en charge les complications potentielles ;
- optimiser la croissance et la fertilité, empêcher la virilisation des patients de sexe féminin ;
- assurer la continuité des soins en facilitant la transition pédiatrique/adulte ;
- améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

Seules seront abordées dans ce document les HCS dues aux différences formes de déficit en 21-hydroxylase. Les autres blocs enzymatiques surrénaliens ne seront pas abordés.

Un document plus détaillé ayant servi de base à la rédaction de ce PNDS (argumentaire) est accessible sur les sites Internet des centres de référence des maladies de la croissance et des maladies du développement sexuel et de la surrénale.

Pour toute information sur l'hyperplasie congénitale des surrénales, des documents peuvent être consultés sur les sites suivants :

- Informations générales - Orphanet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR)
- Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance (http://crmerc.aphp.fr)
- Centre de référence des maladies du développement sexuel (http://ads.aphp.fr)
- Centre de référence des maladies rares de la surrénale (http://surrenales.aphp.fr)
- *European Society of Pediatric Endocrinology* (ESPE) (http://www.eurospe.org)
- *Hormone Foundation* (http://www.hormone.org)
- Association Surrénales (http://www.surrenales.com)

Seules les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et de l'article L. 162-17-2- 1 du CSS ont fait l'objet d'une relecture de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

3 Bilan initial

3.1 Objectifs principaux

- Détecter la maladie
- Évaluer la gravité de l'état clinique chez le nouveau-né
- Confirmer le diagnostic d'HCS par déficit en 21-hydroxylase
- Mettre en route le traitement hormonal
- Faire l'annonce du diagnostic et informer le patient et/ou les parents sur la maladie (risque vital, complications et transmission) et les traitements (médical et chirurgical)
- Proposer une prise en charge psychologique du patient et des parents en fonction des besoins.
- Rectifier les éventuelles erreurs d'assignation de sexe
- Informer les parents :
  - sur le diagnostic et la prise en charge anténatale d'un enfant à risque de forme classique d'HCS ;
  - sur le dépistage chez les frères et sœurs ;
  - sur l'existence d'une association de patients.

3.2 Professionnels impliqués

- Pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte, gynécologue, généticien clinicien, chirurgien(ne) pédiatrique et adulte (formée à la chirurgie des organes génitaux externes), biologistes spécialisés.
- Psychologue.
- Infirmier(ère), diététicien(ne).
- Assistante sociale.

3.3 Contenu de l'évaluation initiale

Le bilan initial et la prise en charge dépendent de la forme clinique (classique ou non classique) du bloc en 21-hydroxylase et donc de sa sévérité. Les signes cliniques évocateurs d'HCS sont résumés dans l'annexe 3.

Toute anomalie des organes génitaux externes chez un nouveau-né doit être considérée comme une possible HCS, en raison de sa fréquence et du risque vital immédiat engagé.

L'évaluation initiale en milieu hospitalier spécialisé comporte :

3.3.1 L'examen clinique

► Les formes classiques

Chez le nouveau-né, l'examen :

- évalue l'état d'hydratation et hémodynamique de l'enfant (fréquence cardiaque, temps de recoloration cutanée, tension artérielle), le poids, la mélanodermie et l'état neurologique ;
- précise l'anomalie des organes génitaux externes (cotation de Prader, annexe 4).

Chez l'enfant et l'adolescent, l'examen évalue la croissance staturale et pondérale (IMC), le stade pubertaire (cotation de Tanner) et son évolution, l'aspect des organes génitaux externes, les signes cutanés d'hyperandrogénie et l'existence éventuelle d'une mélanodermie.

► **Les formes non classiques**

L'examen cherche des signes d'hyperandrogénie :

- accélération de la vitesse de croissance staturale, pilosité pubienne précoce chez l'enfant et l'adolescent ;
- hirsutisme, acné, aménorrhée (primaire, secondaire) ou troubles du cycle menstruel chez l'adolescente et présence d'une infertilité chez la femme.

Pour le détail, voir l'annexe 5.

3.3.2 Les examens paracliniques

► **Les formes classiques**

Au diagnostic, le bilan sanguin a pour but d'établir en urgence le diagnostic de syndrome de perte de sel (association hyponatrémie à natriurèse conservée, hyperkaliémie à kaliurèse basse et acidose) afin de débuter le plus rapidement possible le traitement.

Le taux élevé de la 17-hydroxyprogestérone sérique confirme le diagnostic. Le test de stimulation à l'ACTH est inutile, le taux de base du métabolite en amont du bloc enzymatique étant suffisant pour faire le diagnostic.

Les dosages de Δ4-androstènedione et de testostérone sont également informatifs et sont corrélés à l'élévation de la 17-hydroxyprogestérone.

La synthèse d'aldostérone étant contrôlée par le système rénine-angiotensine, la rénine ou l'activité rénine plasmatique, marqueur indirect de la déplétion sodée, est élevée en cas de perte de sel. Elle est beaucoup plus informative que le taux d'aldostérone.

L'échographie surrénalienne n'est pas nécessaire pour le diagnostic.
L'échographie pelvienne et la génitographie peuvent être utiles pour préciser la sévérité de la malformation des organes génitaux. L'échographie pelvienne et le caryotype (ou la recherche du gène SRY) sont souvent prescrits en première intention devant un nouveau-né présentant une anomalie des organes génitaux externes.

L'étude en biologie moléculaire du gène CYP21A2 du patient permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène (relation génotype-phénotype). L'étude génétique familiale (2 parents, frères et sœurs) est aussi proposée. Ces études doivent être envisagées rapidement après le début de la prise en charge.

► **Les formes non classiques**

Le taux de base de 17-hydroxyprogestérone est le plus souvent supérieur aux valeurs normales pour l'âge mais il peut être normal dans un petit nombre de cas. Le test de stimulation à l'ACTH confirme le diagnostic si besoin.

Les valeurs de 17-hydroxyprogestérone selon les formes cliniques sont résumées dans l'annexe 6. Ces valeurs sont données à titre indicatif, le diagnostic d'HCS se faisant sur des arguments cliniques et biologiques associant les taux de 17-hydroxyprogestérone, Δ4-androstènedione et testostérone. Les valeurs normales de ces dosages hormonaux diffèrent selon les techniques utilisées et les laboratoires.

Les examens paracliniques selon l'âge au diagnostic sont résumés dans l'annexe 7.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs principaux

- Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant.
- Permettre la compréhension de la maladie.
- Prévenir les décompensations aiguës : éducation, adaptation aux situations de stress
- Optimiser la croissance et la taille adulte, prévenir l'excès pondéral
- Dépister et éviter les complications à long terme.
- Obtenir chez la fille un aspect d' organes génitaux externes féminins et fonctionnels
- Éviter l'hyperandrogénie (hirsutisme, morphotype).
- Permettre une fertilité normale.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire aux âges pédiatrique et adulte.
- Prévenir et prendre en charge les complications psychologiques.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

4.2 Professionnels impliqués

- Pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte, gynécologue, généticien clinicien, chirurgien(ne) pédiatrique et adulte (formée à la chirurgie des organes génitaux externes).
- Médecin traitant.
- Psychologue.
- Infirmier(ère), diététicien(ne).
- Assistante sociale.

4.3 Traitements médicamenteux spécifiques

Le traitement hormonal substitutif à vie associe l'hydrocortisone (glucocorticoïde de choix pour le déficit en cortisol), la 9-alpha-fludrocortisone (pour le déficit en minéralocorticoïdes) en cas de perte de sel, ainsi qu'une supplémentation sodée (durant les premiers mois de vie).
Le traitement peut être difficile à équilibrer en raison des problèmes d'observance et de la nécessité d'adapter les doses. Il doit être initié, expliqué et suivi par un pédiatre endocrinologue dans un centre de référence ou de compétence.
La sécrétion physiologique de cortisol chez l'enfant se situe autour de 6 à 9 mg/m^2/j ; cependant, la dose d'hydrocortisone nécessaire pour freiner la sécrétion d'androgènes surrénaliens est souvent plus élevée.

4.3.1 En période néonatale, dans les formes classiques

► En cas d'HCS diagnostiquée par le dépistage ou sur les anomalies des organes génitaux chez la fille avec état clinique satisfaisant

- hydrocortisone : 30-50 mg/m^2/j en 2 ou 3 prises par voie orale à diminuer progressivement jusqu'à 20 mg/m^2/j avant la fin du 1er mois ;
- fludrocortisone (9-alpha-fludrocortisone) : 40-100 µg/j (en fonction du poids, de la tension artérielle et du résultat du ionogramme sanguin) en 1 ou 2 prises par jour par voie orale ;
- NaCl : 500 mg x 3 à 4/j par voie orale (à répartir en fonction du nombre des repas).

► En cas de signes d'insuffisance surrénalienne aiguë : hospitalisation

- traitement d'urgence : réhydratation intraveineuse avec apport de glucocorticoïdes et de sel et apport de minéralocorticoïdes par voie intramusculaire (cf. protocole d'insuffisance surrénalienne aiguë, annexe 8) ;

- relais par un traitement oral lors de la normalisation clinique (prise de poids, disparition des troubles digestifs) et biologique (ionogramme sanguin) (voir ci-dessus).

Le traitement sera adapté à l'évolution clinique (poids, état d'hydratation, diurèse, tension artérielle) et biologique (ionogramme sang et rénine, 17-hydroxyprogestérone, Δ4-androstènedione et/ou testostérone).

4.3.2 En dehors de la période néonatale à l'âge pédiatrique, dans les formes classiques

► En situation non urgente

- hydrocortisone : 10-18 mg/m^2/j en 2 ou 3 prises

- 9-alpha-fludrocortisone. Dans les formes avec perte de sel, les doses usuelles varient entre 50 et 100 µg/j. Dans les formes virilisantes pures, classiquement la substitution par 9-alpha-fludrocortisone n'est pas nécessaire ;

- NaCl jusqu'à diversification alimentaire complète (2 ans) puis apport de sel libre.

► En situation urgente

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale. Les signes cliniques et biologiques sont résumés dans l'annexe 14. Son traitement est urgent, réalisé en milieu hospitalier dans un centre spécialisé ou dans l'hôpital de proximité en lien avec les médecins du centre de référence ou de compétence.
Le traitement se fait par voie parentérale et selon un protocole thérapeutique bien défini (annexe 8).

4.3.3 À l'adolescence et à l'âge adulte dans les formes classiques

À l'adolescence, l'obtention d'un équilibre hormonal adéquat nécessite souvent d'augmenter les doses d'hydrocortisone sans dépasser 20 mg/m^2/j dans la mesure du possible ; elle nécessite également de reprendre l'éducation du patient.

Chez l'adulte, l'hydrocortisone est donnée en 2 ou 3 prises par jour.
Le traitement par 9-alpha-fludrocortisone doit être maintenu chez l'adulte présentant une forme classique avec perte de sel.

4.3.4 Dans les formes non classiques

Le traitement des formes non classiques n'est pas recommandé et doit être adapté à la symptomatologie clinique. Il peut être proposé aux patients avec pilosité pubienne précoce, progression rapide de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse, une puberté précoce/avancée, une hyperandrogénie, des troubles de règles et/ou de la fertilité. L'hydrocortisone est conseillée durant le premier trimestre de la grossesse en raison des risques plus importants de fausse couche.
L'hydrocortisone est donnée en 2 prises par jour.
Le traitement par hydrocortisone doit être ajusté afin d'atteindre un équilibre hormonal permettant de faire baisser les taux de testostérone et de Δ4-androstènedione plasmatique, pour les amener le plus près des valeurs normales. Le traitement minéralocorticoïde n'est pas nécessaire.

4.3.5 Adaptation du traitement (cf. « carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale »[2])

► **Traitement en cas de stress**

En cas de stress, les besoins en cortisol augmentent afin de répondre à la demande énergétique et aux besoins glucidiques de l'organisme.
On considère comme un stress : une fièvre (T ≥ 38 °C), une infection, des vomissements répétés, une diarrhée, des accidents (fracture), une intervention chirurgicale, un accouchement, une extraction dentaire, la vaccination chez l'enfant, etc.
Les doses d'hydrocortisone doivent être doublées ou triplées et données en 2 ou 3 prises. Il ne semble pas nécessaire de doubler les doses d'hydrocortisone en cas d'effort intellectuel, ni lors de la pratique sportive courante. La dose de 9-alpha-fludrocortisone ne doit pas être augmentée en l'absence de décompensation hydroélectrolytique.

► **Traitement en cas de décompensation, dans les formes classiques**

Une décompensation doit être suspectée devant l'apparition de certains signes : fatigabilité, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, pâleur, sueurs.
Dans ce cas, il est nécessaire de doubler ou tripler les doses habituelles d'hydrocortisone.

En l'absence d'amélioration rapide au bout de quelques heures ou face à l'apparition de signes de gravité (fatigabilité intense gênant le moindre effort, vomissements incoercibles, impossibilité de prendre le médicament par voie orale, perte de poids brutale traduisant une déshydratation, malaises avec hypoglycémie), le patient doit consulter un médecin en urgence ou appeler le 15.
L'hydrocortisone doit être alors administrée par voie parentérale (hémisuccinate d'hydrocortisone) :

- chez l'enfant : 2 mg/kg toutes les 6 à 8 heures en IM ou toutes les 4 à 6 heures en IV ;
- chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg toutes les 6 heures en IM ou 50 mg toutes les 4 heures en IV.

La première injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être faite en urgence, au mieux par le médecin sur place, voire par les parents, ou sinon aux urgences de l'hôpital le plus proche.
Dans tous les cas, proposer au patient, s'il est conscient, du sucre par voie orale.
En cas de non-amélioration clinique faisant suspecter une insuffisance surrénalienne aiguë, le patient doit être hospitalisé en urgence pour une réhydratation IV et traitement hormonal par voie parentérale (cf. protocole, annexe 8).

► **Traitement en cas de chirurgie (anesthésie)**

Dans les formes classiques, le traitement doit être adapté en pré, per et post-opératoire (cf. protocole chirurgie pédiatrique et adulte, annexe 9). Pour l'adaptation du traitement, l'équipe médicale prenant en charge le patient en périopératoire peut se mettre en relation avec le médecin référent du centre de référence/compétence.

Dans les formes non classiques traitées, il n'y a pas de consensus des professionnels sur le doublement ou non des doses d'hydrocortisone en cas d'intervention chirurgicale.

[2] « Carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale » disponible auprès des centres de référence ou de l'association Surrénales

4.3.6 Alternatives thérapeutiques, dans les formes classiques

Dans certains cas d'équilibre hormonal difficile à obtenir chez l'adolescent en fin de croissance et chez l'adulte, le traitement par prednisolone[3] ou dexaméthasone, en remplacement de l'hydrocortisone, peut être proposé.
Ce traitement est donné en une prise orale à la dose de 2 à 4 mg/m^2/j pour la prednisolone et 0,25 à 0,375 mg/m^2/j pour la dexaméthasone, en surveillant attentivement le poids et la tension artérielle. Ces traitements à action plus longue, et plus freinateurs, ne doivent pas être utilisés chez l'enfant mais seulement chez l'adolescent en fin de croissance en raison du risque d'altération de la croissance staturale et de leurs effets secondaires vasculaires, métaboliques et osseux.

4.4 Prise en charge chirurgicale

Elle s'adresse aux enfants de sexe féminin présentant une virilisation des organes génitaux externes.

4.4.1 Environnement

Cette chirurgie ne peut être envisagée que dans une structure hospitalière disposant d'un service d'endocrinologie pédiatrique, d'un service d'anesthésie-réanimation pédiatrique et d'un service de chirurgie uro-génitale pédiatrique. L'indication de la chirurgie est posée par le chirurgien pédiatrique formé à la chirurgie des anomalies du développement sexuel.

4.4.2 Calendrier chirurgical

Les chirurgiens français opèrent les petites filles lorsque la situation métabolique et endocrinienne est stable, le plus souvent dans les premiers mois de vie. Les raisons essentielles de ce choix d'âge sont la disponibilité des tissus génitaux lorsque la réparation est faite précocement dans son intégralité et la minimisation des conséquences psychologiques pour l'enfant et son entourage.

4.4.3 Évaluation anatomique

Les patientes atteintes d'HCS sont caractérisées par une confluence anormale entre le vagin et la paroi postérieure de l'urètre, par un développement anormal du bourgeon génital et par une scrotalisation variable des grandes lèvres. Le niveau de confluence est variable et définit en grande partie la sévérité de l'anomalie. Plus la confluence est haute, plus l'anomalie est sévère, plus la réparation est difficile.

Pour évaluer ce niveau de confluence et donc pour choisir le procédé chirurgical le plus adapté, il convient sous anesthésie générale de procéder à une génitographie ou une génitoscopie au mieux juste avant le geste chirurgical. L'échographie pelvienne et éventuellement l'IRM peuvent avoir un intérêt dans la définition anatomique de cette anomalie.

4.4.4 Préparation à la chirurgie

La préparation à la chirurgie est indispensable puisque l'acte chirurgical représente un stress important qui nécessite un protocole hormonal périopératoire spécifique établi par les endocrinologues du centre de référence ou de compétence et les anesthésistes (cf. protocole de chirurgie, annexe 9). Les patientes et leurs parents doivent être accompagnés psychologiquement dans ce projet chirurgical.

4.4.5 Le geste chirurgical

Le geste chirurgical dans les premiers mois de vie comprend 3 étapes principales :

[3] Hors AMM

- l'ouverture de la cavité vaginale au plancher pelvien (vaginoplastie) qui représente la partie la plus difficile, en particulier dans les formes à confluence haute ;
- si besoin, la réduction de la taille du clitoris avec préservation de sa vascularisation et de son innervation ;
- la périnéoplastie qui consiste à reconstruire quand cela est possible les petites lèvres, les marges de l'introïtus vaginal, et à abaisser les grandes lèvres souvent de volume important.

4.4.6 Période postopératoire

Cette chirurgie nécessite une hospitalisation en service de chirurgie pédiatrique pendant environ une semaine durant laquelle la surveillance hormonale et métabolique est poursuivie et des soins locaux périnéaux sont assurés par une équipe d'infirmières spécialisée à la chirurgie du périnée.

La réalisation de dilatations vaginales en période postopératoire est déconseillée chez l'enfant.

4.4.7 Suivi

La surveillance locale post-chirurgicale est rapprochée (1 et 3 mois après la chirurgie).
Au moment et après la période pubertaire, il est nécessaire de juger de la qualité de la reconstruction et surtout de l'introïtus vaginal, après en avoir discuté avec la patiente. Ceci est évalué le plus souvent sous anesthésie générale avec si nécessaire une plastie de l'introïtus nécessitant quelques jours d'hospitalisation et des soins périnéaux.

Le suivi chirurgical doit être mené de façon conjointe avec les endocrinologues (pédiatre puis adulte), les gynécologues formés à la gynécologie de l'adolescente et les psychologues spécifiquement formés à la prise en charge des patients avec des anomalies du développement sexuel. À la puberté, il peut être nécessaire en cas de sténose de l'introïtus de réaliser un nouveau geste chirurgical ou des dilatations vaginales.

4.5 Prise en charge psychologique

Il est conseillé et proposé aux parents et au patient de rencontrer un psychologue si possible ayant l'expérience des problématiques psychopathologiques inhérentes à cette maladie.

4.6 Autres traitements non spécifiques (cf. chapitre 6)

4.6.1 À l'âge pédiatrique

- Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.
- Traitement d'une éventuelle puberté précoce centrale.
- Prise en charge de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné).
- Vitamine D en prévention d'une carence.

4.6.2 À l'adolescence

- Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.
- Prise en charge de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné).
- Vitamine D en prévention d'une carence.
- Prise en charge des troubles des règles.
- Contraception.

4.6.3 À l'âge adulte

- Prise en charge symptomatique de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné).
- Prise en charge des troubles des règles.
- Contraception.
- Prise en charge du désir de grossesse et/ou de l'infertilité.
- Prise en charge de la grossesse.
- Vitamine D en prévention de l'ostéoporose.
- Prévention et prise en charge de l'excès pondéral.

4.7 Information et éducation des patients et des parents

Les parents doivent être informés par un médecin endocrinologue sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future, sa physiopathologie, le traitement : ses modalités, ses effets indésirables potentiels, le dépistage des complications éventuelles à court et long terme, la prévention de la surcharge pondérale. Ces informations seront reprises lors des consultations ultérieures.

Les parents sont formés par l'équipe médicale et paramédicale sur la variation des doses en cas de stress (cf. *supra*) et l'administration de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intramusculaire.

La transmission génétique de la maladie doit être expliquée aux parents ainsi que l'intérêt de l'étude du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2) chez l'enfant et dans sa famille. Ils sont informés de la possibilité d'un diagnostic et d'une prise en charge en anténatal (*cf.* chapitre correspondant) pour les prochaines grossesses.

Ces informations doivent également être données à l'enfant quand il est en âge de les comprendre et doivent être réexpliquées lorsque le patient a atteint l'âge adulte.

Une carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien[4] est délivrée en expliquant aux parents qu'elle doit être rapidement disponible auprès de l'enfant.

Un projet d'accueil individualisé (PAI) médical est élaboré avec la structure de garde de l'enfant ou le médecin scolaire dans l'établissement scolaire (annexe 10).

4.8 Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'une association de patients (association Surrénales http://www.surrenales.com) par les centres de référence ou de compétence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Cette association contribue à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant en fonction de la clinique et de la biologie.
- Vérifier l'observance, prévenir les décompensations aiguës.
- Prévenir, dépister les complications et les traiter.

[4] « Carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale » disponible auprès des centres de référence ou de l'association Surrénales

- Informer et former les parents et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.
- Expliciter les résultats d'analyse moléculaire.
- Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique (psychologue), les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles
- Proposer un suivi psychologique.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

5.2 Professionnels impliqués

- Pédiatre endocrinologue, endocrinologue adulte, gynécologue pédiatrique et adulte, généticien clinicien, chirurgien pédiatrique et adulte (formé à la chirurgie des organes génitaux externes).
- Médecin traitant.
- Psychologue.
- Infirmier(ère), diététicien(ne).
- Assistante sociale.
- Personnel médical et paramédical des centres de PMI.
- Médecin scolaire.
- Selon besoin : obstétricien, rhumatologue, psychiatre, dermatologue, cardiologue.

5.3 Rythme de suivi

Pour les patients présentant une forme classique, le suivi doit être fait dans un centre de référence/compétence dans la mesure du possible. Sinon, une consultation au moins annuelle doit être réalisée dans un centre de référence/compétence.
Le rythme des consultations dépend de l'âge du patient : les consultations sont rapprochées en période néonatale et pubertaire et en cas de complications, d'équilibre hormonal insuffisant ou d'adhésion médiocre au traitement.
Le suivi doit être régulier, mensuel en période néonatale, tous les 2-4 mois chez le nourrisson, tous les 3-6 mois chez l'enfant et l'adolescent et tous les 6-12 mois chez l'adulte.
Des hospitalisations sont parfois nécessaires pour adapter le traitement, dépister des complications et reprendre l'éducation du patient.

Pour les patients présentant une forme non classique, un suivi par un endocrinologue (adulte ou pédiatrique) ou un gynécologue est préconisé. La fréquence de suivi dépend des traitements mis en place, des signes cliniques et des projets de grossesse.

5.4 Contenu des consultations

Les éléments du suivi, en fonction de l'âge, sont résumés dans l'annexe 11.

5.4.1 Chez l'enfant et l'adolescent

- Poids, taille, IMC :
  - recherche d'une accélération de la vitesse de croissance (excès d'androgènes) ou d'un ralentissement (surdosage en hydrocortisone) ;
  - recherche d'un excès pondéral, fréquent chez les enfants recevant de fortes doses de glucocorticoïdes.
- Recherche d'une hypertension artérielle.
- Stade pubertaire.
- Aspect des organes génitaux externes, palpation testiculaire à la recherche d'inclusions
- Recherche de signes d'imprégnation pouvant traduire un surdosage en hydrocortisone (vergetures, érythrose, surcharge pondérale, ralentissement de la vitesse de croissance) et des signes d'excès en fludrocortisone (hypertension artérielle).

- Rechercher des signes d'hyperandrogénie (pilosité pubienne précoce, hirsutisme, acné, accélération de la vitesse de croissance staturale et avance de la maturation osseuse)
- Consultation chirurgicale systématique 1 à 3 mois après l'intervention chirurgicale, et à la puberté (qualité de la chirurgie et de l'introïtus vaginal).
- Consultation psychologique si nécessaire, en liaison avec l'équipe médico-chirurgicale
- À la puberté, consultation de gynécologie pédiatrique (examen clinique, contraception à discuter au cas par cas).
- En période pubertaire, reprise de l'éducation du patient (cf. paragraphe 6.2).

5.4.2 Transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte

La période de transition entre l'adolescence et l'âge adulte devra être préparée afin d'organiser le transfert des soins à un service d'endocrinologie adulte proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée impliquant des endocrinologues et gynécologues expérimentés.

5.4.3 Chez l'adulte

► Premières consultations

- Réévaluer avec le patient ses connaissances sur la maladie, ses conséquences éventuelles en termes de complications, décompensations, son suivi, l'importance du traitement hormonal, la fertilité.
- Circonstance, âge au diagnostic.
- Suivi pédiatrique :
  - nombre et nature des chirurgies chez la fille ;
  - croissance ;
  - âge de début de la puberté, régularité des cycles ;
  - existence d'épisodes de décompensation ;
  - derniers examens hormonaux et morphologiques ;
  - chronologie des différents traitements hormonaux et leur efficacité sur le plan clinique et hormonal, effets indésirables éventuels.
- Taille finale, poids, IMC, tension artérielle.
- Examen clinique général.
- Chez la femme : recherche d'un hirsutisme, régularité des cycles menstruels et examen gynécologique avec une évaluation :
  - du clitoris (volume, situation par rapport au vagin, vascularisation, sensibilité, recouvrement par un capuchon) ;
  - urétrale (canal commun avec le vagin persistant ; miction anormale dirigée vers l'avant ; incontinence urinaire d'effort, post-coïtale, bonne distance urétro-vaginale) ;
  - vaginale (largeur, souplesse de l'orifice, absence d'éperon musculaire latéral ou postérieur, longueur et /ou profondeur du vagin) ;
  - utérine (prolapsus ou plutôt vagin court avec col trop bas).
- Chez l'homme : palpation des testicules avec évaluation du volume testiculaire et recherche d'inclusion chez l'homme (échographie testiculaire).
- Arbre généalogique.
- Conseil génétique.
- Recherche d'anomalies de CYP21A2 si non faite en pédiatrie + enquête familiale.
- Vie sexuelle, statut marital, insertion professionnelle.
- Existence d'un projet parental.

► À chaque visite

- Poids, taille, IMC, recherche d'une hypertension artérielle, recherche d'une hypotension orthostatique, examen clinique.
- Régularité des cycles, signes clinique d'hyperandrogénie.
- Examen gynécologique chez la femme, contraception.
- Palpation testiculaire chez l'homme.
- Évaluer l'efficacité du traitement.

- Discuter des projets de grossesse.

5.4.4 Examens paracliniques à l'âge pédiatrique (récapitulatif en annexe 11)

► Régulièrement

- Bilan hormonal à chaque visite

Le bilan hormonal doit être fait au mieux le matin (entre 8 et 9 heures) avant la prise du traitement substitutif et à distance d'un épisode infectieux. Le bilan comporte :

  - dans la forme classique traitée : ionogramme sanguin, 17-hydroxyprogestérone, Δ4-androstènedione et/ou testostérone, rénine (si forme avec perte de sel) en décubitus de préférence ;
  - dans la forme non classique traitée : Δ4-androstènedione et/ou testostérone, 17-hydroxyprogestérone.

► Si nécessaire

- Dans les formes classiques et les formes non classiques traitées :
  - glycémie, insulinémie à jeun à partir de la puberté, ou avant en cas d'excès pondéral ;
  - Ca/Ph, 25OH vitamine D, PTH, phosphatases alcalines en début de puberté, puis en fin de croissance en cas de normalité ;
  - âge osseux tous les 2 ans pendant l'âge pédiatrique (plus fréquent si progression rapide de l'âge osseux) ;
  - ostéodensitométrie en fin de croissance ou avant si les radiographies standards ou le bilan phosphocalcique sont anormaux ;
  - échographie pelvienne (chez la fille) et testiculaire systématique à la puberté (début et fin), plus précoce en cas de complications (puberté précoce, troubles des règles, hyperandrogénie, palpation d'inclusions testiculaires).
  - cycle de 17-hydroxyprogestérone sur 24 heures (dosage toutes les 4 heures) en cas d'équilibre hormonal difficile ;
  - inhibine B, *Follicule Stimulating Hormone* (FSH), *Luteinizing Hormone* (LH) voire spermogramme à la fin de la puberté en cas d'inclusion testiculaire.
- Dans les formes non classiques non traitées : en cas d'accélération de la vitesse de croissance (en dehors de la période pubertaire), de signes de puberté précoce, de pilosité pubienne rapidement évolutive, d'accélération de la maturation osseuse, de signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, troubles des règles) :
  - Δ4-androstènedione, testostérone, 17-hydroxyprogestérone, +/- sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA) ;
  - échographie pelvienne ;
  - âge osseux.

5.4.5 Examens paracliniques à l'âge adulte (récapitulatif en annexe 11)

► Régulièrement

(dosages sous traitement habituel, au mieux en début de cycle chez la femme car il existe en phase lutéale une élévation de la progestérone et donc de la 17-hydroxyprogestérone)

- Δ4-androstènedione, testostérone, éventuellement 17-hydroxyprogestérone ;
- rénine (si perte de sel) ;
- exploration de la fonction gonadique ;
- échographie testiculaire tous les 2 ans ;
- glycémie, insulinémie à jeun, bilan lipidique 1fois/an.

► Si nécessaire

- électrocardiogramme ;
- ostéodensitométrie (cf. paragraphe prise en charge de l'ostéopénie) ;
- bilan phosphocalcique en cas de déminéralisation osseuse ;
- échographie pelvienne en cas de troubles du cycle pour évaluer l'épaisseur endométriale et la taille des ovaires avec la présence de follicules ;

- inhibine B, spermogramme.

5.5 Surveillance par le médecin traitant

Le médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste) :

- surveille la croissance staturale et pondérale (incluant l'IMC), la tension artérielle, recherche des signes d'hyperandrogénie ;
- surveille l'adhésion au traitement ;
- traite les infections intercurrentes courantes (gastro-entérite, infections ORL…) ;
- vérifie le doublement des doses d'hydrocortisone en cas de fièvre, d'infection intercurrente ;
- dépiste les signes de décompensation en cas de maladies intercurrentes et en cas de décompensation, adresse le patient vers les urgences de l'hôpital le plus proche ;
- en cas de nécessité (troubles digestifs importants, signes d'hypoglycémie et/ou de déshydratation, troubles de la conscience) et avant tout transport en milieu hospitalier, fait l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone dont la dose est inscrite sur la carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien[5].

5.6 Objectifs du traitement hormonal

Les objectifs du traitement sont de compenser l'insuffisance hormonale, de prévenir l'insuffisance surrénalienne aiguë, l'hypertension artérielle et les complications métaboliques, de permettre une croissance et une puberté normales, une taille adulte correcte. Il doit aussi permettre une fertilité normale, une sexualité satisfaisante ainsi qu'une qualité de vie et une estime de soi satisfaisantes. L'ajustement du traitement doit se faire selon une évaluation globale du patient (clinique et biologique).

L'équilibre hormonal optimal est difficile à définir car il n'existe pas de données de la littérature assez claires et unanimes concernant les valeurs hormonales à obtenir sous traitement et par ailleurs les différentes techniques de dosages rendent les résultats peu comparables.
La 17-hydroxyprogestérone seule n'est pas un bon marqueur car son taux varie en fonction de l'âge du patient, de l'heure à laquelle le dosage est fait et surtout de l'intervalle entre ce dernier et la prise de l'hydrocortisone.
Le contrôle hormonal doit être fait sur les dosages de 17-hydroxyprogestérone, Δ4-androstènedione, testostérone et rénine en cas de perte de sel.
Le bilan doit être fait au mieux le matin avant la prise du traitement.

D'après l'expérience des experts, un enfant prépubère ayant des taux de 17-hydroxyprogestérone > 20 ng/ml (60,6 nmol/l) et de Δ4-androstènedione > 1 ng/ml est insuffisamment traité par hydrocortisone.
Pour l'enfant pubère et l'adulte, les valeurs de Δ4-androstènedione et de testostérone en regard d'une 17-hydroxyprogestérone modérément élevée doivent rester dans les normales du laboratoire (plutôt à la limite supérieure). Par contre des valeurs inférieures aux normes signifient un surdosage en hydrocortisone.

Le taux de rénine doit rester dans les normes (entre la moyenne et la limite supérieure) selon l'âge. La suppression de la rénine est un signe de surdosage et nécessite de diminuer la dose de 9-alpha-fludrocortisone.

[5] « Carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale » disponible auprès des centres de référence ou de l'association Surrénales

6 Prise en charge des pathologies/complications associées

6.1 Prise en charge de la croissance

L'excès d'androgènes surrénaliens par insuffisance thérapeutique entraîne une accélération de la maturation osseuse, une fusion précoce des cartilages de conjugaison et une taille adulte inférieure à celle attendue soit inférieure de 1,4 DS par rapport à la population générale et de 1,2 DS par rapport à la taille cible parentale. À l'inverse, un surdosage en hydrocortisone entraîne un ralentissement de la croissance et une surcharge pondérale.
L'amélioration du pronostic de taille des enfants dans cette maladie nécessite donc un diagnostic précoce, et l'obtention d'un bon équilibre thérapeutique avec des doses substitutives optimales.

Prise en charge d'une anomalie de la croissance

- Mesure de la taille et du poids à chaque visite.
- Rechercher les signes d'hyperandrogénie, de puberté précoce.
- Surveiller l'âge osseux par une radiographie de la main et du poignet afin de dépister une avance de maturation osseuse.
- Optimiser le traitement pour éviter le surdosage ou le sous-dosage en hydrocortisone.
- Traiter les pubertés précoces centrales par un analogue de la LHRH.
- Traitement par hormone de croissance à discuter avec les médecins endocrinologues pédiatres du centre de référence ou de compétence (hors AMM).

6.2 Prise en charge de la puberté

Le début de la puberté et les premières règles surviennent en général à un âge normal chez les patients atteints de forme classique et traités. Cependant, en cas d'hyperandrogénie mal contrôlée, le déclenchement de la puberté peut se faire précocement. Dans les formes non classiques, la pubarche et/ou la puberté précoce, les troubles des règles peuvent être les signes révélateurs de la maladie.
La période pubertaire dans les formes précoces traitées s'accompagne souvent d'une prise de poids importante. Comme dans toutes les pathologies chroniques, un défaut de compliance est fréquent et responsable d'une hyperandrogénie biologique et clinique avec hirsutisme, acné et troubles des règles et potentiellement d'une croissance pubertaire insuffisante.
Pendant la puberté, une prise en charge multidisciplinaire, en particulier pour les jeunes filles, est indispensable, avec des consultations avec un gynécologue ayant l'expérience des adolescentes, un psychologue et un suivi chirurgical.
La transition vers la prise en charge en médecine adulte sera d'autant plus facile que les patients sont bien informés et pris en charge de manière multidisciplinaire.

Prise en charge d'une anomalie pubertaire

- Surveiller le développement pubertaire, dépister les signes de puberté précoce (informer les parents des premiers signes pubertaires), rechercher des signes d'hyperandrogénie.
- Surveillance de l'évolution de la maturation osseuse.
- éducation du patient : évaluer les connaissances sur la maladie ; réexpliquer la maladie, en particulier aux adolescentes, les anomalies des organes génitaux externes, la chirurgie néonatale, la normalité des organes génitaux internes, l'intérêt d'un traitement médical bien pris, son adaptation en cas de stress et les conséquences d'un défaut de compliance en particulier sur l'évolution pubertaire et staturale, le risque d'hyperandrogénie, de développement d'inclusion testiculaire, et la fertilité. La transmission du déficit en 21-hydroxylase et la possibilité de diagnostic anténatal peuvent également être abordées.

- Consultation avec un gynécologue ayant l'expérience des adolescentes pour évaluer l'aspect et la fonctionnalité des organes génitaux, traiter les troubles des règles éventuels et proposer une contraception si nécessaire.
- Consultation avec un chirurgien pédiatre, ayant l'expérience de la chirurgie des anomalies du développement sexuel, pour apprécier la qualité de la reconstruction en particulier de l'introïtus vaginal. Cette consultation permet de discuter conjointement avec la patiente, voire aussi la gynécologue, l'indication d'une intervention chirurgicale en cas d'une hypertrophie clitoridienne persistante, un clitoris mal positionné ou une sténose de l'orifice vaginal.
- Consultation avec un(e) psychologue spécialisé(e).
- Réaliser en cas de puberté précoce : test au LHRH, dosage œstradiol et testostérone, âge osseux, échographie pelvienne chez la fille.
- Traitement par analogues de la LHRH en cas de puberté précoce centrale.
- Palper les testicules (recherche d'inclusions testiculaires).
- Réaliser une échographie testiculaire en cas d'inclusion testiculaire et de manière systématique en début et fin de puberté.
- Évaluer la fonction testiculaire (dosage inhibine B, FSH, LH, testostérone voire spermogramme) en fin de puberté.
- En cas de troubles des règles : dosages de FSH, LH, œstradiol, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, Δ4-androstènedione, testostérone, SDHA, prolactine, échographie pelvienne.

6.3 Fertilité féminine

La fertilité chez les femmes présentant une forme classique est retrouvée diminuée dans toutes les études, surtout chez les femmes présentant une forme avec perte de sel. Le taux de fertilité rapporté dans les formes classiques a été évalué entre 6 et 60 %. Ceci semble être la conséquence de facteurs mécaniques, hormonaux, psychologiques et sexuels. Les troubles du cycle et les signes cliniques d'hyperandrogénie sont fréquents, en rapport avec un mauvais équilibre thérapeutique le plus souvent.
Les taux de grossesses sont normaux chez la majorité des patientes porteuses d'une forme non classique de bloc en 21-hydroxylase non classique correctement traitée mais le risque de fausse couche spontanée est significativement plus important en l'absence de traitement par hydrocortisone. La prise en charge de l'infertilité se fera au sein d'un centre de référence ou de compétence par une équipe multidisciplinaire associant endocrinologue adulte, gynécologue et si nécessaire un chirurgien expérimenté dans les anomalies du développement sexuel.

<u>Prise en charge de la fertilité féminine</u>

- Consultation avec un endocrinologue adulte et gynécologue du centre de référence ou de compétence.
- Proposer une consultation avec un chirurgien expérimenté dans les anomalies du développement sexuel pour les patientes ayant eu une chirurgie des organes génitaux externes.
- Expliquer l'importance du contrôle hormonal de la surrénale par le traitement et de l'observance du traitement dans l'équilibre de l'axe gonadotrope et la fertilité.
- Réaliser un conseil génétique avant la prise en charge de la fertilité. Une évaluation du conjoint est recommandée si la patiente est porteuse d'une mutation sévère.
- Rechercher des signes d'hyperandrogénie (anomalies du cycle menstruel, hirsutisme).
- Vérifier l'équilibre hormonal en début de cycle (J2-J4), ou à n'importe quel moment en cas d'aménorrhée, dans tous les cas à distance de la prise d'un traitement œstroprogestatif, par le dosage de : stradiol, testostérone, Δ4-androstènedione, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, FSH, LH, prolactine.
- Réaliser une échographie pelvienne à la recherche d'ovaires de type polykystique (en faveur d'une dystrophie ovarienne associant dysovulation chronique, hyperandrogénie et insulino-résistance).
- Améliorer l'équilibre thérapeutique en cas de troubles du cycle ou d'hirsutisme.

- Évaluer la réserve ovarienne par le dosage de l'hormone antimüllérienne.
- Contrôler des taux préconceptionnels de progestérone et de 17-hydroxyprogestérone en phase folliculaire en augmentant, si besoin, les doses de glucocorticoïdes.
- En cas d'échec du traitement par hydrocortisone seule, un traitement par citrate de clomiphène est indiqué.
- En cas d'échec du traitement par citrate de clomiphène, une procréation médicalement assistée peut être proposée et réalisée dans un centre autorisé par un praticien agréé en lien avec un endocrinologue adulte d'un centre de compétence ou de référence.

6.4 Fertilité masculine

La fertilité des patients atteints d'une forme classique peut être altérée par l'insuffisance gonadotrope induite par l'équilibre hormonal insuffisant (responsable d'une altération de la spermatogenèse) et par la présence d'inclusion testiculaire de tissu surrénalien. La prévalence exacte des inclusions (entre 40 et 95 %) et leur impact sur la fertilité restent discutés. Leur présence semble être en rapport avec un équilibre hormonal insuffisant ; néanmoins le mauvais contrôle de la maladie ne semble pas en être la seule cause.

Prise en charge de la fertilité masculine

- Consultation avec un endocrinologue adulte du centre de référence ou de compétence.
- Expliquer l'importance du contrôle hormonal de la surrénale par le traitement et de l'observance du traitement dans l'équilibre de l'axe gonadotrope, le développement des inclusions testiculaires et la fertilité.
- Réaliser un conseil génétique avant la prise en charge en fertilité. Une évaluation de la conjointe est nécessaire.
- Rechercher à l'examen clinique des inclusions testiculaires.
- Vérifier l'équilibre hormonal par le dosage de : testostérone, Δ4-androstènedione, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, FSH, LH, inhibine B.
- Réaliser une échographie testiculaire à la recherche d'inclusions testiculaires.
- Proposer un spermogramme pour évaluer le nombre, la mobilité et le pourcentage de formes typiques des spermatozoïdes : si altération, vérifier l'équilibre hormonal et si besoin adresser à un centre de procréation médicalement assistée en vue d'inséminations artificielles ou de fécondation *in vitro* avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).
- En cas d'inclusions testiculaires : le traitement repose sur la majoration du traitement par glucocorticoïdes.
- La chirurgie a été proposée pour les patients ne répondant pas au traitement, mais cette indication est à discuter avec l'endocrinologue et le chirurgien du centre de référence ou de compétence.
- Proposer une cryopréservation de sperme chez tous les patients présentant une forme classique en raison du taux élevé d'oligospermie.

6.5 Prévention et prise en charge de l'ostéopénie

Il est difficile de conclure à partir de l'ensemble des études sur la masse osseuse des patients présentant une HCS, en raison d'une part du caractère non homogène de ces études, et d'autre part de l'absence d'études à fort niveau de preuve scientifique
Dans les études qui ont montré une diminution significative de la densité minérale osseuse, le Zscore ou le Tscore est inférieur à - 2,5 chez 0 à 18 % des patients et entre - 2,5 et - 1,0 chez 13 à 52 % des patients. La diminution de la masse osseuse pourrait être expliquée par un surdosage en corticoïdes, aggravé par la suppression des androgènes (en cas de sur-traitement) et l'hypogonadisme (en cas de sous-traitement ou de traitement par acétate de cyprotérone, insuffisamment compensé par un œstrogène).
La possibilité d'une fracture est une inquiétude légitime chez ces patients recevant parfois des doses supraphysiologiques de glucocorticoïdes pendant plusieurs années. Il semble

donc important d'évaluer le retentissement osseux de la maladie, de préciser le risque fracturaire et les stratégies thérapeutiques.

Le suivi comporte une évaluation du métabolisme phosphocalcique, en accord avec les recommandations de la prise en charge de l'ostéoporose, et une surveillance de la densité minérale osseuse.

Surveillance de la densité minérale osseuse

Dans le cadre du traitement glucocorticoïdes au long cours et de l'évaluation du risque fracturaire, on propose de faire l'exploration sur le rythme suivant :

Chez l'enfant : densitométrie osseuse en fin de croissance ou avant si la radiographie standard ou le bilan phosphocalcique sont anormaux.

Chez l'adulte :

- si la densité minérale osseuse adulte initiale était normale, tous les 5-10 ans chez les hommes et chez les femmes jusqu'à la ménopause :
  - si ostéopénie : tous les 5 ans,
  - si ostéoporose : tous les 2 ans ;
- chez les femmes ménopausées :
  - en l'absence de THS, la densité minérale osseuse pourrait être répétée 2 à 5 ans après pour dépister une perte osseuse accélérée, comme chez les femmes ménopausées avec des facteurs de risque, puis tous les 5 à 10 ans,
  - en cas de THS, la densité minérale osseuse pourrait être vérifiée en fin de traitement.

Stratégie thérapeutique de prévention et de traitement

Aucune étude d'intervention thérapeutique n'est disponible spécifiquement dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. À défaut, les recommandations se basent sur l'expérience de la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique.

- Réévaluer le traitement par hydrocortisone et le cas échéant du traitement œstroprogestatif.
- S'assurer d'un apport calcique suffisant : (si possible alimentaire sinon médicamenteux)
  - 700-900 mg/j chez l'enfant en fonction de l'âge ;
  - entre 1 200-1 500 mg/j chez les adolescents ;
  - 1 000-1 500 mg/j chez les adultes ;
  - 1 500 mg/j dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique ;
  - en vérifiant l'absence d'hypercalciurie.
- S'assurer d'un apport vitaminique D, 400 à 800 UI/j ou 1 ampoule à 100 000 unités l'hiver, pour la prévention de l'ostéoporose cortisonique (cibler des concentrations sériques de 25 OH vit D autour de 30 ng/ml).

6.6 Prévention et prise en charge de l'excès pondéral et des anomalies métaboliques (hypertension artérielle, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémies)

La fréquence de l'excès pondéral et des anomalies métaboliques (HTA, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémie) justifie :

- une prévention et une prise en charge adaptée conformément aux recommandations existantes ;
- l'adaptation du traitement hormonal substitutif (surdosage en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes souvent en cause) ;
- la reprise de l'éducation du patient.

6.7 Prise en charge des signes d'hyperandrogénie

6.7.1 Hirsutisme

Dans les formes non classiques essentiellement, chez l'adulte et l'adolescente, l'hirsutisme reste le problème majeur, sa fréquence augmentant à partir de la puberté. Il est nécessaire de :

- coter l'hirsutisme à l'aide du score de Ferriman et Gallwey (annexe 13) à chaque consultation ;
- apprécier la gêne engendrée chez la patiente ;
- évaluer le degré d'hyperandrogénie biologique (Δ4-androstènedione, testostérone).

Dans ce cas, le traitement peut être une pilule œstroprogestative ou un traitement par l'acétate de cyprotérone, administré en association avec du 17-bêta-œstradiol. En fonction de la clinique et des dosages hormonaux, il peut leur être associé un traitement par hydrocortisone (annexe 12).
En cas d'inefficacité clinique du traitement médicamenteux, des traitements à visée esthétique peuvent être proposés (décoloration, électrolyse, laser) après consultation dermatologique.

6.7.2 Acné et alopécie

En cas d'acné, conséquence de l'hyperandrogénie, hydrocortisone et/ou pilule œstroprogestative ou acétate de cyprotérone peuvent être indiqués en fonction de l'importance de celle-ci.
L'alopécie ne survient que dans les grandes hyperandrogénies, et peut s'accompagner d'hyperséborrhée. Le traitement associe également hydrocortisone et acétate de cyprotérone.
Une prise en charge dermatologique spécialisée jugera de l'utilité de traitements complémentaires (Minoxidil, Biotine-bépanthène, implants).

6.7.3 Irrégularités du cycle menstruel

Les principales causes des troubles du cycle sont l'hyperandrogénie, qui, par le biais de l'aromatisation en éstradiol, perturbe l'axe gonadotrope, et la sécrétion surrénalienne de progestérone qui opère un rétrocontrôle négatif sur ce même axe. Elle se manifeste par une aménorrhée ou une spanioménorrhée.

► La patiente ne souhaite pas de contraception et/ou désire une grossesse

Dans les formes non classiques non traitées, prescription de l'hydrocortisone, en commençant par 15 mg/j en 2 prises.
Dans les formes classiques et les formes non classiques déjà traitées on adaptera au mieux le traitement substitutif en augmentant les doses d'hydrocortisone (jusqu'à 25 mg/j) et si nécessaire en ajoutant un progestatif du 16e au 25e jour du cycle pour régulariser les cycles.

► La patiente désire une contraception

Prescrition d'un œstroprogestatif en l'absence de contre-indication.
Si l'irrégularité du cycle s'accompagne d'hirsutisme non contrôlé par la prise de l'œstroprogestatif, on peut proposer l'acétate de cyprotérone associé au 17-bêta-éstradiol.

6.8 Prise en charge de l'insuffisance surrénalienne aiguë

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale. Les signes cliniques et biologiques sont résumés dans l'annexe 14. Son traitement est urgent.
Le traitement se fait par voie parentérale et selon un protocole thérapeutique bien défini (annexe 8).

7 Prise en charge de la grossesse d'une patiente atteinte d'hyperplasie congénitale des surrénales

7.1 Avant la grossesse, réaliser un conseil génétique avec recherche d'une éventuelle hétérozygotie chez le conjoint si la patiente présente au moins une mutation sévère

7.2 Forme classique

La grossesse d'une femme atteinte d'HCS doit être prise en charge par une équipe multidisciplinaire comprenant notamment un endocrinologue adulte et un gynécologue dans un centre de référence ou de compétence en lien avec un centre de diagnostic prénatal (besoin de test génétique paternel, conseil génétique, éventuelle biopsie du trophoblaste). Les enfants atteints doivent naître dans un centre hospitalier, si possible comprenant ou ayant à proximité un centre de référence ou de compétence. Le risque d'accouchement par césarienne est accru en cas d'HCS classique en raison des antécédents de plasties vulvo-vaginales parfois multiples, de disproportion fœto-pelvienne.

Prise en charge de la grossesse

- Souligner l'importance du traitement auprès de la patiente tout au long de la grossesse.
- Informer la patiente sur l'adaptation des doses de glucocorticoïdes en cas de situation de stress afin d'éviter des insuffisances surrénaliennes gravidiques (vomissements du 1er trimestre, infection urinaire).
- Adapter le traitement pour obtenir des taux d'androgènes à la limite supérieure de la normale en évitant un surdosage en glucocorticoïdes potentiellement délétère sur le plan métabolique maternel (annexe 15).
- Prévenir du risque d'accouchement par césarienne.
- Prendre en charge l'accouchement (du début du travail jusqu'à la délivrance) selon le protocole de traitement de prévention d'une insuffisance surrénalienne aiguë en cas de stress. Reprendre le traitement habituel après une décroissance de 5 jours.
- Examiner le nouveau-né et organiser le suivi par un pédiatre endocrinologue en cas d'enfant atteint traité ou non par dexaméthasone *in utero.*

7.3 Forme non classique

- Mettre en place ou poursuivre un traitement par hydrocortisone auprès de la patiente en particulier au 1er trimestre de la grossesse en raison du risque de fausse couche.
- Examiner le nouveau-né et organiser le suivi par un pédiatre endocrinologue en cas d'enfant atteint traité ou non par dexaméthasone *in utero*.

7.4 Dans les deux cas

Les nouveau-nés sont dans leur immense majorité en bonne santé en termes de mensurations et de vitalité à la naissance. Les filles issues d'une grossesse bien suivie et sous traitement bien conduit n'ont pas de virilisation à la naissance, grâce au rôle majeur de l'aromatase placentaire. Si un traitement par dexaméthasone a été décidé pour réduire la virilisation d'une fille atteinte (cf. diagnostic anténatal), le suivi de la grossesse sera nécessairement réalisé au sein d'un centre de référence/compétence avec le dépistage et la prise en charge des complications liées à ce traitement.

8 Allaitement chez une patiente atteinte d'hyperplasie congénitale des surrénales

L'allaitement n'est pas contre-indiqué. Cependant, le retentissement d'un traitement maternel de longue durée par hydrocortisone ou fludrocortisone n'est pas évalué à ce jour.

9 Diagnostic anténatal

9.1 Objectifs

- Dépister les fœtus atteints de formes classiques.
- Discuter le traitement anténatal en cas de fœtus féminin atteint d'une forme classique pour prévenir la virilisation.
- Prévoir une prise en charge néonatale adaptée et précoce en cas de fœtus atteint d'une forme classique.

9.2 Professionnels impliqués

- Pédiatre endocrinologue en charge du premier enfant atteint .
- Endocrinologue adulte.
- Généticien clinicien.
- Cytogénéticien spécialisé, biologistes spécialisés (caryotype fœtal, biologie moléculaire).
- Psychologue ayant l'expérience du diagnostic anténatal .
- Infirmier(ère).
- Gynécologue-obstétricien.

9.3 Indications du diagnostic anténatal

Avant toute grossesse comprenant un risque de donner naissance à un nouveau-né atteint d'une forme classique, il est indispensable de proposer un génotypage aux deux parents.

Le dépistage des parents est indiqué (annexe 16) :

- chez le conjoint quand l'un des deux parents est porteur d'une mutation sévère, soit atteint d'une forme classique, soit d'une forme non classique avec la présence d'une mutation sévère (hétérozygote composite) ;
- chez les couples ayant un enfant porteur d'une forme classique

En cas de grossesse à risque (une mutation sévère chez chacun des parents), un traitement de la mère par la dexaméthasone pendant la grossesse peut éviter la virilisation d'un fœtus féminin atteint (s'il est débuté avant la 8e SA). Cette prescription[6] justifie la centralisation du diagnostic prénatal, la mise en route et le suivi du traitement prénatal dans les centres de référence et de compétence en raison des effets secondaires potentiels liés au traitement (prise excessive de poids, vergetures, inconfort maternel, troubles du sommeil, hypertension artérielle).

En pratique, le diagnostic anténatal doit être proposé dès le 1er mois de grossesse dans un centre de référence/compétence en lien avec un centre de diagnostic anténatal.

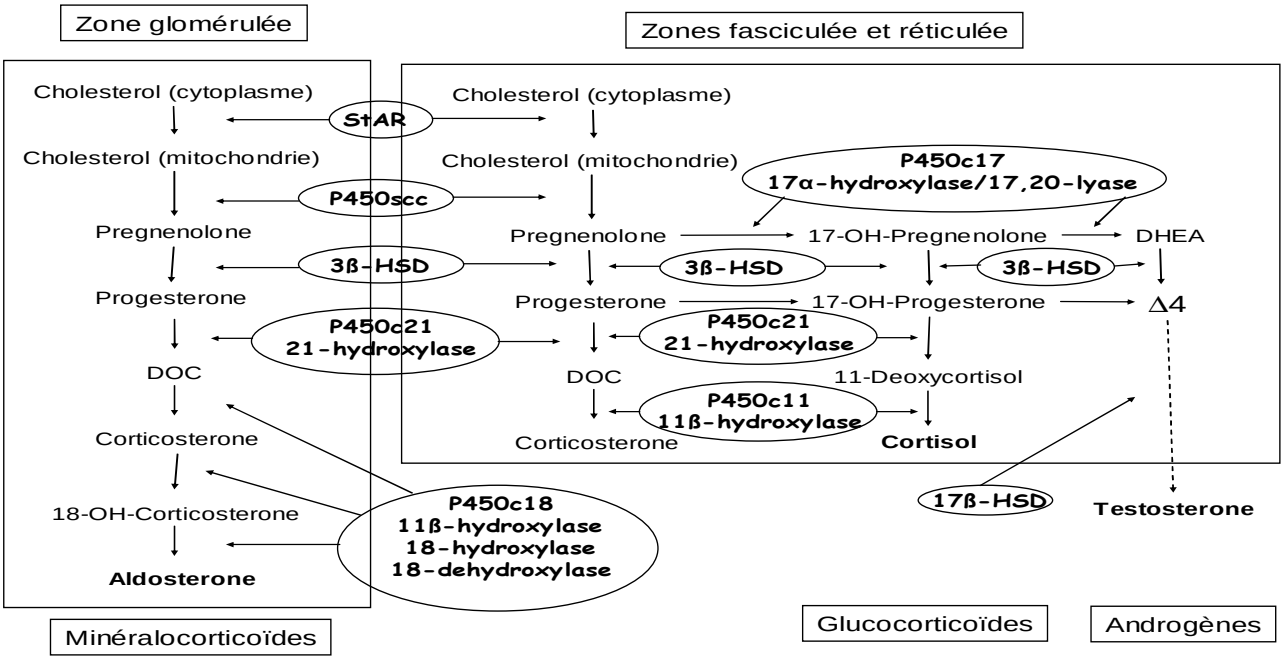
- Dater la grossesse par une échographie, dès le diagnostic de grossesse évoqué par la mère.

[6] Hors AMM chez la femme enceinte non atteinte de la maladie mais à risque de donner naissance à un enfant atteint

- Déterminer le sexe fœtal sur sang maternel (dans un laboratoire spécialisé), dès 6 semaines d'aménorrhée.
- Si le fœtus est féminin :
  - possibilité de mettre en route un traitement par dexaméthasone en attendant la confirmation de l'atteinte du fœtus. Les deux parents doivent être informés des bénéfices/risques de ce traitement, des limites des connaissances sur ses éventuels effets secondaires à long terme, et de l'intérêt de suivre leur enfant, même non atteint, à long terme ;
  - vers 11-12 SA, réaliser une ponction de trophoblaste pour caryotype et analyse moléculaire du gène CYP21A2 ;
  - en cas de fœtus atteint, le maintien du traitement doit être discuté avec le pédiatre endocrinologue, le gynécologue et le biologiste moléculaire du centre de référence/ compétence.
- Si le fœtus est masculin, discuter une amniocentèse à 16 SA (analyse moléculaire du gène CYP21A2) pour faciliter la prise en charge néonatale en cas de nourrisson atteint.

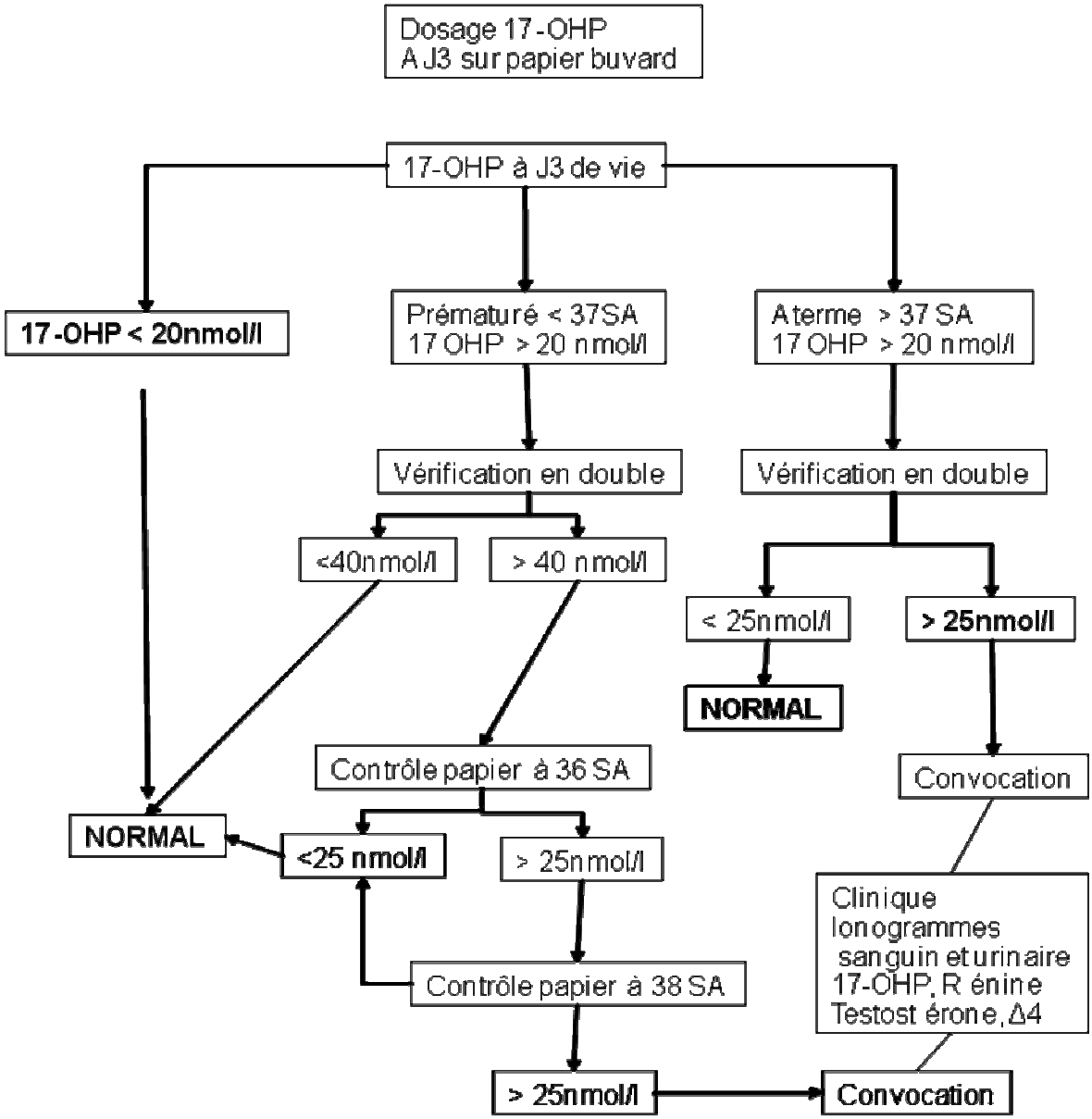
Annexe 1. Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens

(adaptée de Forest MG. Ann Endocrinol 2005)



Annexe 2. Arbre décisionnel du dépistage néonatal

Dépistage réalisé par le dosage de la 17-hydroxyprogestérone sur papier buvard réalisé à 3 jours de vie (AUTODELFIA, normes d'avril 2009).



Annexe 3. Signes cliniques de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Forme classique

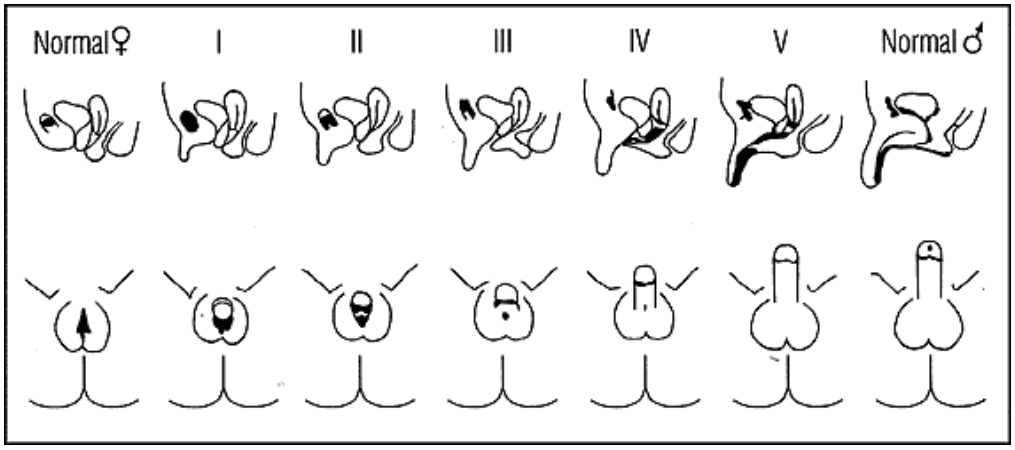
En anténatal	- Discordance entre un aspect virilisé des organes génitaux externes à l'échographie et un caryotype 46,XX - Mutation biallélique du gène CYP 21 du fœtus (parents hétérozygotes pour une mutation sévère ou cas index familial connu)
Chez le nouveau-né	- **Une virilisation chez un nouveau-né 46 XX.** Son degré est variable, d'une hypertrophie clitoridienne isolée jusqu'à un aspect d'organes génitaux externes masculins, mais sans gonade palpable (cotation par le stade de Prader) (annexe x). Les garçons atteints sont normalement virilisés et le diagnostic de cette forme précoce est effectué lors du dépistage systématique - **Une perte de sel** (dès la 2e semaine de vie) se manifestant par une prise pondérale insuffisante ou une perte de poids, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), et des troubles du comportement (hypotonie…), une déshydratation voire un collapsus - **Un dépistage néonatal positif** - **Des malaises et/ou des convulsions hypoglycémiques**
Chez le nourrisson	- Chez la fille l'accentuation d'une hypertrophie clitoridienne, qui n'aurait pas été signalée à la naissance
Dans l'enfance	- Dans les 2 sexes, une pilosité pubienne précoce avec accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse - Chez le garçon une augmentation de la taille de la verge sans augmentation du volume testiculaire - Chez la fille une hypertrophie clitoridienne, non diagnostiquée à la naissance
Chez l'adolescent et l'adulte	- Les formes classiques sont diagnostiquées dans la grande majorité des cas à l'âge pédiatrique - Dans certains cas exceptionnels, le diagnostic est évoqué à l'adolescence ou chez l'adulte devant : o une virilisation des organes génitaux externes chez la fille o un hirsutisme avec acné et troubles des règles o une taille adulte significativement inférieure à la taille cible parentale (< - 1,5 DS)

Forme non classique

Dans l'enfance	- Dans les 2 sexes, une pilosité pubienne précoce avec accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse - Chez le garçon une augmentation de la taille de la verge sans augmentation du volume testiculaire
Chez l'adolescent(e) et l'adulte	- Des signes d'hyperandrogénie : . un hirsutisme, signe le plus fréquent dont la prévalence augmente à partir de la puberté . moins fréquemment une acné, évocatrice quand elle résiste aux traitements conventionnels - Des signes de virilisations : plus rares . une hypertrophie clitoridienne isolée . une alopécie dite « androgénique », touchant préférentiellement les golfes temporaux - Des troubles du cycle menstruel à type d'aménorrhée et spanioménorrhée primaire ou secondaire chez la femme - Une infertilité primaire ou secondaire Elle pourra être diagnostiquée également dans les situations suivantes : - une décompensation lors de stress intercurrent (fièvre, vomissements gravidiques…), exceptionnelle - un incidentalome surrénalien bilatéral - une enquête familiale, qui permet souvent de dépister la maladie chez les hommes et les femmes asymptomatiques

Annexe 4. Classification des anomalies des organes génitaux selon le stade de Prader

Miller WL, Levine LS. J Pediatr. 1987 Jul;111(1):1-17. Helv Paediatr Acta. 1955 Aug;10(4):397-412. Prader A, Gurtner Hp.



Annexe 5. Examen clinique initial

Forme classique

Nouveau-né	• Poids, taille, tension artérielle, fréquence cardiaque, état d'hydratation (pli cutané, muqueuse, fontanelle antérieure) • Description de l'aspect des organes génitaux externes : - chez la fille (absence de gonade palpable) : longueur et largeur du clitoris, présence d'un ou 2 orifices vulvaires (urétral et vaginal), localisation de l'orifice urétral, aspect des petites et grandes lèvres (fusion, présence d'un sinus urogénital). Cotation selon le stade de Prader (annexe) - chez le garçon (gonades palpées dans les bourses) : longueur et largeur de la verge, aspect du scrotum, volume testiculaire • Examen neurologique : conscience, tonus axial et périphérique, contact oculaire
Enfant	• Poids, taille, IMC, tension artérielle, fréquence cardiaque, état général • Courbe de croissance staturo-pondérale • Stade pubertaire (stade de Tanner) • Aspect des organes génitaux externes chez la fille • Rechercher une mélanodermie
Adolescent(e)	• Poids, taille, IMC, tension artérielle, fréquence cardiaque, état général • Courbe de croissance staturo-pondérale • Évaluer le stade pubertaire (stade de Tanner) et le déroulement pubertaire • Évaluer la pilosité, rechercher l'acné • Rechercher une mélanodermie Pour les filles : aspect du clitoris, cycle menstruel (existence de règles, fréquence des cycles, date des dernières règles) Pour les garçons : examen des testicules (mesures, palpation)

Forme non classique

Enfant	• Poids, taille, IMC, tension artérielle, fréquence cardiaque, état général • Courbe de croissance staturo-pondérale • Stade pubertaire (stade de Tanner), acné • Aspect des organes génitaux externes
Adolescent(e) et adulte	• Poids, taille, IMC, tension artérielle, fréquence cardiaque, état général • Courbe de croissance staturo-pondérale chez les adolescents, taille et poids chez les adultes • Morphotype • Stade pubertaire (stade de Tanner) et déroulement pubertaire Pour les filles : cycle menstruel (fréquence des cycles, date des dernières règles), hirsutisme, acné, alopécie, hypertrophie clitoridienne, ébauche de soudure postérieure des petites lèvres Pour les garçons : examen des testicules (mesures, palpation)

Annexe 6. Valeurs de la 17-hydroxyprogestérone dans les formes classiques, non classiques et hétérozygotes du bloc surrénalien en 21-hydroxylase

Consensus JCEM 2010

17-hydroxyprogestérone **de base**

> 100 ng/ml (> 303 nmol/l) → probable forme classique
2-100 ng/ml (6-303 nmol/l) → probable forme non classique
< 2 ng/ml (< 6 nmol/l) → probable non atteint ou forme non classique

17-hydroxyprogestérone **après stimulation par l'ACTH**

> 100 ng/ml (> 303 nmol/l) → forme classique[7]
12-100 ng/ml (35-303 nmol/l) → forme non classique
< 12 ng/ml (< 35 nmol/l) → probable non atteint ou hétérozygote

Ces valeurs sont données à titre indicatif, le diagnostic d'HCS se faisant sur des arguments cliniques et biologiques associant les taux de 17-hydroxyprogestérone, Δ4-androstènedione et testostérone. Les valeurs normales de ces dosages hormonaux diffèrent selon les techniques utilisées et les laboratoires.

Facteur de conversion des taux de 17 hydroxyprogestérone de ng/ml à nmol/l :
1 ng/ml = 3,03 nmol/l

[7] Le diagnostic de forme classique se fait sans test à l'ACTH mais sur les valeurs de 17-hydroxyprogestérone de base et la clinique.

Annexe 7. Examens paracliniques initiaux, selon l'âge au diagnostic

	Néonatal	Petite enfance	Adolescence	Adulte
17-hydroxyprogestérone Testostérone Δ4-androstènedione Rénine ACTH Iono sang, glycémie Iono urinaire Test de stimulation à l'ACTH (17-hydroxyprogestérone)	+ + + + + +	+ + + + + + +	+ + + + + + + + forme NC	+ + + + + + + + forme NC
FSH/LH Œstradiol/progestérone			+ +(F)	+ +(F)
Ca/ph Vit D PTH Ph. alcalines			+ + + +	+ + + +
Étude génétique CYP21A2	+	+	+	+
Âge osseux Écho pelvienne Écho testiculaire Génitographie Spermogramme	+ (fille virilisée)	+ + (fille virilisée)	+ +(F) +(H)	+(F) +(H) +/-(H)

Le test de stimulation à l'ACTH comporte le dosage avant et 30 minutes après une injection de 0.25 mg IV ou 60 minutes après une injection IM ou IV de Synacthène® de : 17-hydroxyprogestérone, cortisol, 21.désoxycortisol
Le dosage de SDHA, ACTH, testostérone se fait uniquement avant l'injection de Synacthène®

(F) : femme ; (H) : homme

Annexe 8. Protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant et l'adulte

AVANT TRAITEMENT HORMONAL

- Dosages orientés selon la clinique : ionogramme sanguin, 17-hydroxyprogestérone, testostérone, Δ4-androstènedione, rénine

TRAITEMENT URGENT

- Glucocorticoïde
  - HÉMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE injectable (ampoule 100 mg)
  - Chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IVD selon l'état clinique
  - Chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50 mg/6 h en IM ou /4 h en IV

- Minéralocorticoïde : **désoxycortone**[8] (ampoule 10 mg) **1 injection IM/24 heures**
  - < 1 an : 1 mg
  - 1 à 5 ans : 2 mg
  - 6 à 10 ans : 3 mg
  - > 10 ans : 4 mg

- Réhydratation parentérale :
  - - G5 % ou G10 % si hypoglycémies persistantes :
  - - NaCl 10-15 mEq/kg/j (maximum 408 mEq/j = 24g) (Na 1 g = 17 mEq)
  - - PAS DE KCl
  -
  - Nouveau-né : 150-180 ml/kg/j ; enfant : 2,5-3 l/m^2 ; adulte : en fonction de l'état hémodynamique
  -

- Si hyperkaliémie > 7 mmol/l et anomalies électrocardiographiques :
  - POLYSTYRÈNE SULFONATE DE SODIUM (Kayexalate®) 1 g/kg *per os*
  - SALBUTAMOL dose de charge de 5 µg/kg sur 20 minutes (1 amp = 5 ml = 500 µg)
  - BICARBONATE DE SODIUM isotonique 14 % 1 à 3 mEq/kg si pH acide

- Remplissage au Plasmion ou au sérum physiologique si collapsus (10-20 ml/kg)

- Surveillance :
  - Scope
  - Tension artérielle, fréquence cardiaque, dextros, diurèse, poids, conscience
  - Ionogramme sanguin et calcémie toutes les 6 heures au début, natriurèse
  - **ECG (ondes T)**
    Attention : augmentation de la natrémie de 1 mEq/kg/h maximum

[8] Un communiqué de l'Afssaps du 7 mars 2011 fait état des difficultés d'approvisionnement en acétate de désoxycortone. En conséquence, la distribution du stock restant est limitée à l'hôpital. La date de remise à disposition normale est inconnue.

Annexe 9. Protocole de prise en charge en vue d'une chirurgie

1. En cas d'anesthésie générale, d'intervention chirurgicale, de situation de réanimation, d'accouchement, d'accident grave, il faut appliquer préventivement les mesures préconisées pour le traitement des décompensations.

La veille d'une intervention programmée, doubler les doses d'hydrocortisone, par voie orale, s'il s'agit d'un enfant (ne pas modifier les doses de 9-alpha-fludrocortisone)

Le jour de l'intervention ou en situation urgente, appliquer le protocole thérapeutique d'une insuffisance surrénalienne aiguë (annexe 8).

Les jours suivants, avant la reprise du transit intestinal ou de l'alimentation, continuer le traitement substitutif par voie parentérale :

- hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'enfant : **2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV** ; chez l'adulte : **25 mg/6 h en IM ou /4 h en IV**
- si déficit en minéralocorticoïde : continuer l'acétate de désoxycortone à la même dose que la veille en l'adaptant à la clinique (poids, tension artérielle) et au ionogramme sanguin.

Après la reprise du transit et/ou de l'alimentation, reprendre le traitement par voie orale par :

- hydrocortisone : dose double ou triple de la posologie habituelle, répartie en 2 ou 3 prises, puis diminution progressive avec retour au traitement habituel en 2 à 6 jours ;
- si déficit en minéralocorticoïde : 9-alpha-fludrocortisone à la dose habituelle ;
- assurer un apport hydroélectrolytique et glucidique adapté.

2. En cas d'anesthésie légère ou d'examen nécessitant d'être à jeun (à organiser de préférence le matin) :

- hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV ; chez l'adulte : 100 mg/4 h en IV ou /6 h en IM ;
- À renouveler si le jeûne se poursuit, puis reprendre les doses habituelles d'hydrocortisone *per os* ;
- Ne pas modifier les doses de 9-alpha-fludrocortisone.

3. En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale, doubler les doses d'hydrocortisone la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie, la voie injectable ne devant être utilisée qu'en cas de troubles digestifs.

Annexe 10. Projet d'accueil individualisé

HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES – RISQUE D'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE

(CONSEILS ET RECOMMANDATIONS DU PÉDIATRE)

Ce PAI peut être accompagné de la carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien[9]

Nom enfant : .....
Prénom enfant : .....
Âge : .....ans……mois

DIAGNOSTIC
.....

TRAITEMENT ACTUEL (*PER OS*)

HYDROCORTISONE (cp 10 mg) : ... mg matin, ... mg midi, ...mg soir
FLUDROCORTISONE (cp 10 ou 50 µg ; rayer la mention inutile) ... µg matin, ...µg soir

MESURES À PRENDRE

En cas de fièvre, diarrhée, maladie infectieuse sans troubles digestifs, ou vomissements répétés avec état général conservé, prévenir les parents, doubler les doses d'hydrocortisone.
En cas d'altération de l'état général ou malaise, contacter le 15 (SAMU), et donner à l'enfant s'il est conscient du sucre oralement (1 sucre/20 k de poids ou 1 peu de jus de fruits). Faire une injection IM d'hémisuccinate d'hydrocortisone de…….mg

INFORMATION À FOURNIR AU MÉDECIN D'URGENCE
RISQUE D'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGUË

EN CAS DE BESOIN

Contacter le service d'endocrinologie pédiatrique (hôpital ……)
-La journée au ……
-Hors heures ouvrées au ……..

Fait à ……,le .. ../...../201...
Médecin endocrinologue :
Docteur .....
Signature

[9] « Carte de soins et d'urgence – Insuffisance surrénale » disponible auprès des centres de référence ou de l'association Surrénales

Annexe 11. Protocole de suivi en fonction de l'âge

Bilan	Initial	0 à 5 ans	5 ans	5 à 10 ans	10 ans	10 à 15 ans	Début puberté	Fin de puberté	15 à 20 ans	> 20 ans
Poids Taille IMC Examen clinique,TA	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
17-hydroxyprogestérone Testostérone ∆4-androstènedione Rénine (perte de sel) Na, K (perte de sel)	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +
FSH/LH Œstradiol/Progest2rone Hormone antimüllérienne (garcon) Inhibine B (garcon)							+ +(H) +(H)	+ + +(H)		+ + +(H)
Ca/ph Vit D PTH Ph. alcalines			+ + + +		+ + + +		+ + + +	+ + + +		+/an +/an + /an +/an
Glycémie/insulinémie						+	+	+	+	+/an
Étude génétique	+									
Âge osseux Densité minérale osseuse Écho testis/ovaire Spermogramme			+		+		+ +	+	+(1)	+(2) (3) +(H/F) +(H)

(1) En fin de croissance, à 2 ans après la ménarche, ou avant en cas d'anomalie de la radiographie standar ou du bilan phosphocalcique

(2) si densité minérale osseuse non faite en fin de puberté

(3) si la densité minérale osseuse adulte initiale était normale, tous les 5-10 ans chez les hommes et chez les femmes jusqu'à la ménopause ; si ostéopénie : tous les 5 ans ; si ostéoporose : tous les 2 ans .
Chez les femmes ménopausées : en l'absence de THS, 2 à 5 ans après, puis tous les 5 à 10 ans. En cas de THS, en fin de traitement.

La fréquence de ces examens sera adaptée au suivi et à l'âge du patient (cf. texte).

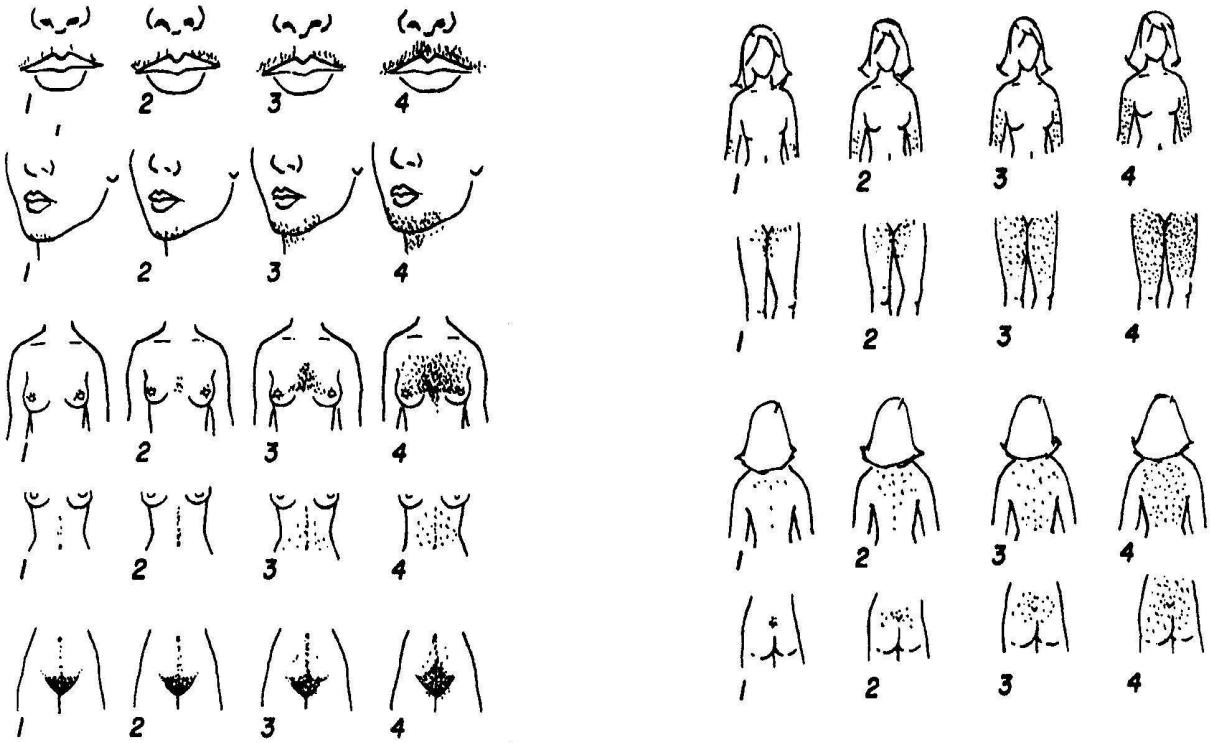
Annexe 12. Choix thérapeutiques dans les formes non classiques

Désir de grossesse	Hydrocortisone (10 à 20 mg/j)
Hirsutisme +/- désir de contraception	Contraception œstroprogestative ou acétate de cyprotérone +/- hydrocortisone (10 à 15 mg/j)
Paucisymptomatique : pilosité pubienne isolée Asymptomatique : diagnostic dans le cadre d'une enquête familiale	Pas de traitement

Annexe 13. Score de Ferriman et Gallwey

(Ferriman D, Gallwey JD. *JCEM* 1961 ; Azziz R *et al. Obstet. Gynecol* 2003)

Localisation	Note	Définition
Lèvre supérieure	1	Quelques poils aux commissures
	2	Petite moustache vers les commissures
	3	Moustache allant des commissures à mi-chemin de la ligne médiane
	4	Moustache complète
Menton	1	Quelques poils disséminés
	2	Poils disséminés avec quelques zones de concentration
	3-4	Barbe légère ou importante
Poitrine	1	Poils péri-aréolaires
	2	Poils sur la ligne médiane en plus des précédents



Annexe 14. Signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Chez le nourrisson : :

Annexe 15. Stratégies thérapeutiques en cas de grossesse

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles :

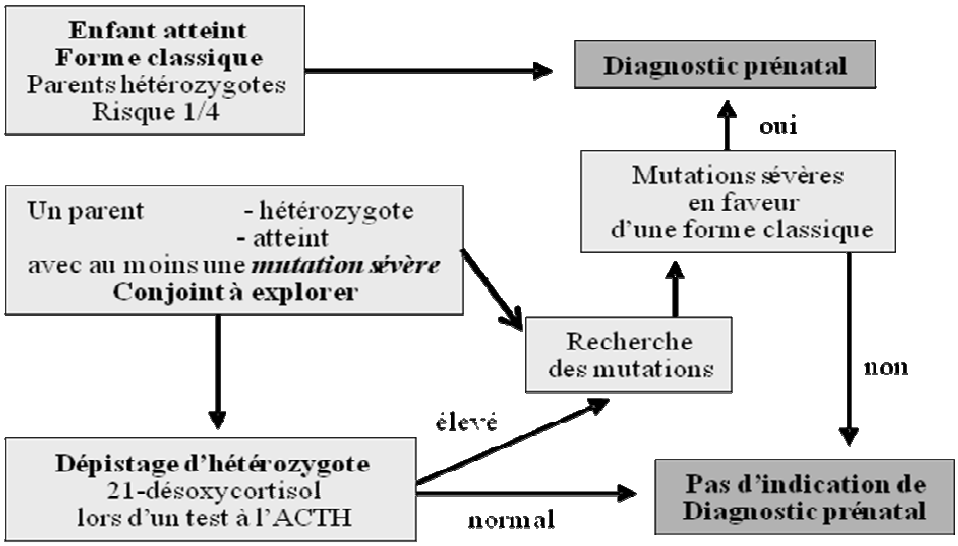
- Garder les mêmes doses de glucocorticoïdes puis les majorer seulement en fonction des symptômes maternels, de l'examen clinique régulier et du ionogramme à la recherche de signes frustres d'insuffisance surrénalienne avec hypotension orthostatique, nausées, appétence en sel, défaut de prise pondérale.
- Majorer la dose de glucocorticoïdes et surveiller régulièrement les taux plasmatiques (et/ou salivaires) de 17-hydroxyprogestérone et de testostérone, par exemple toutes les 6 semaines au 1er trimestre et toutes les 6 à 8 semaines ensuite. Le besoin de majoration importante des doses de glucocorticoïdes est peu fréquent, alors que la rénine souvent élevée au 3e trimestre fait plus souvent majorer la dose de minéralocorticoïdes, annoncée par des symptômes fréquents d'hypotension.

La prise de poids est normale pendant la grossesse, sauf en cas de signes de syndrome de Cushing liés à un surdosage en glucocorticoïdes.

Dans la forme non classique, un traitement par hydrocortisone (15 à 25 mg) aura souvent été instauré lors du diagnostic ou encore lors de l'expression d'un désir de grossesse, afin d'assurer des cycles réguliers et ovulatoires, et semble-t-il éviter le risque de fausse couche spontanée qui survient plus fréquemment lors de grossesses survenues spontanément en l'absence de traitement glucocorticoïde. Ce traitement pourra être augmenté progressivement au cours de la grossesse sans dépasser 30 mg (et au maximum 40 mg) au dernier mois. Une prise de poids trop importante évoquerait un surdosage.

Annexe 16. Stratégie pour les indications de diagnostic prénatal

(Morel Y *et al.* Ann Endocrinol. (Paris) 2003)



Méthode

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique » [10]. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS. Une liste des actes et prestations (LAP) a été définie à partir du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par le centre de référence. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet du centre de référence. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de travail rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture.
Le groupe de lecture est constitué par le centre de référence selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS.

Rédaction de la LAP

Le groupe de travail a élaboré à partir du PNDS une première version de LAP. Cette version a été discutée au cours d'une réunion organisée par la HAS incluant des représentants du groupe de travail, des associations de patients et les caisses d'assurance maladie (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Régime social des indépendants, Mutualité sociale agricole).

Validation par les instances de la HAS

La version finale du PNDS (accompagné de l'argumentaire) et celle de la LAP sont discutées par la commission ALD et qualité du parcours de soins. À sa demande, le PNDS et/ou la LAP peuvent être revus par le groupe de travail.
Sur proposition de la commission ALD et qualité du parcours de soins, le Collège de la HAS valide le PNDS et la LAP et autorise leur diffusion.

[10] Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Samara-Boustani, centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance, sous la direction du Pr Léger (coordonnateur du CR, hôpital Robert-Debré, Paris), en association avec le Dr Bouvattier et les médecins du Centre de référence des maladies du développement sexuel (coordonateur, Pr Chatelain) et du centre de référence des maladies rares de la surrénale (coordonnateur, Pr Bertherat), en liaison avec le Dr Lindecker-Cournil, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de travail

Pédiatres endocrinologues
Pr Léger Juliane, Pr Carel Jean-Claude, Dr Zenaty Delphine, Paris
Pr Polak Michel, Dr Samara-Boustani Dinane, Paris
Dr Bouvattier Claire, Paris
Pr Lebouc Yves, Dr Cabrol Sylvie, Paris
Pr Chatelain Pierre, Pr Morel Yves, Dr Tardy Véronique, Lyon

Endocrinologues (adultes),
Pr Touraine Philippe, Pr Kuttenn Frédérique, Dr Bachelot Anne, Dr Chakhtoura Zeina, Dr Courtillot Karine, Paris
Pr Christin Maître Sophie, Dr Donadille Bruno, Paris
Pr Chanson Philippe, Dr Salenave Sylvie, Bicêtre
Pr Bertherat Jérôme, Dr Laurence Guignat, Paris

Gynécologues
Dr Thibaud Élisabeth, Paris
Dr Leroyer Dominique, Paris

Chirurgiens pédiatres
Pr Aigrain Yves, Paris
Pr El Ghoneimi Alaa, Paris
Pr Lortat-Jacob Stephen, Paris
Pr Mouriquand Pierre, Dr Gordusa Daniela, Lyon

Groupe de lecture

Pédiatres endocrinologues
Dr Bertrand Anne-Marie, Besançon
Pr Coutant Régis, Angers
Dr Pienkowski Catherine, Toulouse
Pr Rappaport Raphaël, Paris
Dr Soskin Sylvie, Strasbourg
Pr Tauber Maïté, Toulouse

Endocrinologues (adulte)
Dr Rohmer Vincent, Angers
Dr Massin Nathalie, Créteil

Chirurgiens (enfants)
Dr Blanc Thomas, Paris

Pédiatres généralistes
Dr Crosnier Hélène, Poissy

Médecin généraliste
Dr Casadevall Marion, Paris

Psychologues
Mme Gueniche Karinne, Paris
Mme Malivoir Sabine, Paris

Patients
Association Surrénales : Mme Colin Claudine

Références bibliographiques

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Recommandations de bonne pratique - traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. 2003

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dossier d'évaluation de l'acte : PAQK007 – Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique. Paris: Anaes [www.has-sante. fr]; 2004.

Al-Bassam A, Gado A. Feminizing genital reconstruction: experience with 52 cases of ambiguous genitalia. Eur J Pediatr Surg, 2004. 14:172-178.

Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG, Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? J Urol, 1999;161:1588-1591, 1999.

Amor M, Parker KL, Globerman H, New MI, White PC. Mutation in the CYP21B gene (Ile-172-Asn) causes steroid 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci USA, 1988; 85:1600-1604.

Auchus R J, Witchel S F, et al. (2010). "Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative." Int J Pediatr Endocrinol, 2010; 6-17.

Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. Horm Res, 2008; 69:203-11.

Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, Laborde K, Pinto G, Samara D, Nihoul-Fékété C, Kuttenn F, Polak M, Touraine T. Long-term Outcome of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Horm Res, 2007; 67:268-276.

Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:5680-5688.

Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human. clitoris.J Urol, 1999; 162(3 Pt 2):1015-20.

Baskin LS. Fetal genital anatomy reconstructive implications. J Urol, 1999; 162:527-529.

Bayraktar F, Dereli D, Ozgen AG, Yilmaz C. Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. Endocr J, 2004; 51:601-608.

Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. 1Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. Lancet, 1993; 341:339-341.

Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard JL, Claustre A, Mornet E, Chakhtoura Z, Mowszowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn F. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. J Clin Endocrinol Metab, 2009; 94:1570-1578.

Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn F. Fertility in women with non classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95:1182-1190.

Birnbaum MD, Rose LI. Late onset adrenocortical hydroxylase deficiencies associated with menstrual dysfunction. Obstet Gynecol, 1984; 63:445-451.

Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: decelaration of growth velocity during puberty. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92:1635-1639.

Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. J Clin Endocrinol Metab, 2009; 94 (10):3882-3888.

Botero D, Arango A, Danon M, Lifshitz F. Lipid profile in congenital adrenal hyperplasia. Metabolism, 2000; 49:790-793.

Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI : Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86:3070-3078.

Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 1995 ; 80:2238-2243.

Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun; 70(6):833-7.

Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC , Donadille B, Dulon J, Christin-Maître S, Bouvattier C, Raux-Demay MC, Bouchard P, Carel JC, Leger J, Kuttenn F, Polak M, Touraine P. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol, 2008; 158:879-87.

Charmandari E, Brook CG, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? Arch Dis Child, 2002; 86:266-269.

Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86:2701-2708.

Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Endocrinol, 2001; 169:65-70.

Charmandari E, Lichtarowicz-Krynska EJ, Hindmarsh PC, Johnston A, Aynsley-Green A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. Arch Dis Child, 2001; 85:26-28.

Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86:4679-4685.

Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, Merke DP. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87:2114-2120.

Christiansen P, Molgaard C, Muller J. Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res, 2004; 61:133-136.

Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC, Hermus AR. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:209-20.

Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, Span PN, Ross HA, Meuleman EJ, Hermus AR. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. J Clin Endocrinol Metab. Sep, 2007;92(9):3674-80.

Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJ, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FC, Hermus AR. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. J Clin Endocrinol Metab, 2007 Feb; 92(2):612-5.

Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG, Hermus AR, Otten BJ. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2007 sep; 157 (3):339-44.

Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87:4048-4053

Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia: Adolescence and transition. Horm Res. 2007;68 Suppl 5:155-7.

Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. Arch Dis Child, 1999; 78:261-263.

Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P, Dumez Y. First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. Prenat Diagn, 2001; 21:1070-1074.

Creighton S. Early versus late intervention of congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2004; 17:411.

Creighton S. Surgery for intersex. J R Soc Med, 2001; 94:218-220.

Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. Lancet, 2001; 358:124-125.

Crouch NS, Minto CL, Laio LM, Woodhouse CR, Creighton SM. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. BJU Int. 2004; 93:135-138.

David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. J Pediat, 1984 ; 105:799-803.

De Almeida Freire PO, de Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT, et al. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a cross-sectional study of factors involved in bone mineral density. J Bone Miner Metab 2003 ;21:396-401.

De Silva KS, Kanumakala S, Brown JJ, Jones CL, Warne GL. 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with congenital adrenal hyperplasia- -a preliminary report. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004; 17:1089-1095

Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kutten F. Phenotype-Genotype correlation in 56 women with non-classical congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH) due to 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2001; 86:207-213.

Diamond DA, Burns JP, Mitchell C, Lamb K, Kartashov AI, Retik AB. Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone: attitudes and practices of pediatric urologists. J Pediatr, 2006; 148:445-449.

Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM, Lee TD, Levine LS. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). Lancet, 1977; 2:1309-1312.

Dörr HG, Sippell WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: effect on midgestational amniotic fluid steroid levels. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Jan;76(1):117-20.

Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. J Pediatr, 2001; 138:26-32.

Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G. et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2007 ; 92:110-116.

Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. J Urol, 2001; 165(6 Pt 2):2341-2346.

Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay M Ch, Mornet E, Couillin P, Colombani J, Mowszowicz I, Kutten F, Mauvais-Jarvisd P. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 1992; 74, 635-639.

Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, Day DJ. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84:960-966.

Forest MG, Bétuel H, David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: up date 88 of the French multicentric study. Endocr Res, 1989; 15:277-301.

Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. J Steroid Biochem Mol Biol, 1993; 45:75-82.

Forest MG, Dörr HG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: European experience in 223 pregnancies at risk. Pediatric Res, 1993; 33:S3.

Forest MG, Morel Y. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. Neonatal Monitor, 1994; 8:2-6.

Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital hyperplasia. Trends Endocrinol Metab, 1998; 9:284-289.

Forest MG, Pugeat M, Monneret MP, Rigaud C, David M, Morel Y. Normative data for the response of plasma 21-deoxycortisol to ACTH stimulation: efficient screening test for heterozygocy of 21-hydroxylase deficiency in the general population. Hormone Res, 1994; 41:110.

Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. Ann Endocrinol (Paris), 2005; 66:225-232.

Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate. Klin Wochenschr, 1990 ; 68:597-601.

Galand-Portier MB, Kuttenn F. « Les Hyperplasies Congénitales des Surrénales à Révélation tardive par déficit partiel en 21-hydroxylase ». EMC - Endocrinologie-Nutrition, 2007; 10-015-B-25.

German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Korne I, Pillar G, Hochberg Z. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93: 4707- 4710.

Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82:3926-3929

Gollu G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Senyucel MF, Aktug T, Gokcora IH, Dindar H. Ambiguous genitalia: an overview of 17 years' experience. J Pediatr Surg, 2007; 42:840-4.

Gourmelen M, Gueux B, Pham Huu Trung MT, Fiet J, Raux-Demay MC, Girard F. Detection of heterozygous carriers for 21-hydroxylase deficiency by plasma 21-deoxycortisol measurement. Acta Endocrinol (Copenh), 1987; 116:507-512

Graziano K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, Coran AG. Vaginal reconstruction for ambiguous genitalia and congenital absence of the vagina: a 27-year experience. J Pediatr Surg, 2002; 37:955-60.

Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, Wedell A, Van Wyk JJ. Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre- and postoperative studies. J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82:3324-7.

Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45:535-41.

Gupta DK, Shilpa S, Amini AC, Gupta M, Aggarwal G, Deepika G, Kamlesh K. Congenital adrenal hyperplasia: long-term evaluation of feminizing genitoplasty and psychosocial aspects. Pediatr Surg Int, 2006 ; 22:905-9

Gussinye M, Carrascosa A, Potau N, et al. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics, 1997; 100:671-4.

Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, Thorén M, Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod, 2008; 23 : 1607-1613.

Hagenfeldt K, Martin Ritzen E, Ringertz H, Helleday J, Carlstrom K. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. Eur J Endocrinol, 2000 ; 143:667-71.

Hagenfeldt KB. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency- -the adult woman. Growth Horm IGF Res, 2004; 14 Suppl A:S67-71.

Hamza AF, Soliman HA, Abdel Hay SA, Kabesh AA, Elbehery MM. Total urogenital sinus mobilization in the repair of cloacal anomalies and congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Surg, 2001; 36:1656-8.

Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose, 2006

Helleday J, Siwers B, Ritzen EM, Carlstrom K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 1993 ; 76:933-936

Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92:542-548.

Hoepffner W, Herrmann A, Willgerodt H, Keller E. Blood pressure in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006 ; 19:705-711.

Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, Keller E, Willgerodt H: Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. Fertil Steril, 2004; 81:1314-1321.

Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Sep;43(3):291-6.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child, 2006; 91:554-563.

Jääskeläinen J, Hippeläinen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Aug;79(8):687-92.

Jaaskelainen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf), 1996;45:707-13.

Jenak R, Ludwikowski B, Gonzalez R. Total urogenital sinus mobilization: a modified perineal approach for feminizing genitoplasty and urogenital sinus repair. J Urol, 2001; 165:2347-9.

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet, 2002; 359:1929-36.

Kerlan V, Nahoul K, Le Martelot MT, Bercovici JP. Longitudinal study of maternal plasma bioavailable testosterone and androstanediol glucuronide levels during pregnancy. Clin Endocrinol, 1994; 40:263-267.

King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, Carson KA, Zacur HA, Migeon CJ. Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2006 ; 91:865-9.

Knorr D. HdLS: Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia in infancy. Acta Paediatr Jpn, 1988; 30:89-92.

Krege S, Walz KH, Hauffa BP, Korner I, Rubben H. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. BJU Int, 2000; 86:253-258.

Krone N, Wachter I, Stefanidou M, Roscher AA, Schwarz HP. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. Clin Endocrinol, 2001; 55 (4):523-9.

Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP. The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. Eur J Pediatr. 1995 Sep;154(9):708-16.

Kutten F, Couillin F, Girard F, Billaud M, Vincens C, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde P, Spritzer I, Mowszowicz I, Boue P, Mauvais-Jarvis P. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Engl J Med, 1985; 313, 224-231.

Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol, 2004; 151 Suppl 3:U63-69.

Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83:3872-3880.

Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hills S, Cutler GB. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 3535-3539.

Lean WL, Deshpande A, Hutson J, Grover SR. Cosmetic and anatomic outcomes after feminizing surgery for ambiguous genitalia. J Pediatr Surg, 2005; 40:1856-60.

Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. LWPES Consensus Group : Consensus statement on management of Intersex Disorders. Pediatrics, 2006; 118: 488-500.

Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B, Tansil S, New MI. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final height in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90:3318-3325.

Levine LS, Zachmann M, New MI, Prader A, Pollack MS, O'Neill GJ, Yang SY, Oberfield SE, Dupont B. Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group. N Engl J Med, 1978; 299:911-915

Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Mar;84(3):930-6.

Mains LM, Lathi RB, Burney RO, Dahan MH. Serum total testosterone levels in a patient with late onset 21-hydroxylase deficiency and a twin gestation. fertil Steril, 2007; 87: 1212e5-8.

Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93:1105-1120.

Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, García C, Parra R, Lagos M, Valdivia L, Poggi H, Cattani A. Chilean Collaborative Testicular Adrenal Rest Tumor Study Group. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec;92(12):4583-9.

Mazess RB, Barden H. Bone density of the spine and femur in adult white females. Calcif Tissue Int, 1999 ; 65:91-9.

Mazess RB, Barden HS. Interrelationships among bone densitometry sites in normal young women. Bone Miner 1990 ;11:347-56.

Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 1995; 80:2014-2020.

Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet, 2005; 365:2125-2136.

Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ, Bornstein SR. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med, 2000; 343:1362-1368.

Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB, Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85:1114-1120

Miller W. Prenatal treatment of congenital hyperplasia: a promising experimental therapy of unproven safety. Trends Endocrinol Metab, 1998; 9:290-293.

Minto CL, Liao LM, Woodhouse CR, Ransley PG, Creighton SM. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross-sectional study. Lancet. 2003 Apr 12;361(9365):1252-7.

Miranda ML, Oliveira-Filho AG, Lemos-Marini SH, Guerra G Jr, Bustorff-Silva JM. : Labioscrotal island flap in feminizing genitoplasty. J Pediatr Surg, 2004; 39:1030-1033.

Mora S, Saggion F, Russo G, et al. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. Bone, 1996 ;18:337-40.

Moran C, Azziz R, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JAM, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TAS, Escobar-Morreale, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase deficient non classic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:3451-3456.

Moran C. Nonclassic adrenal hyperplasia. Fertil Steril, 86 (1) :S3, 2006.

Morel Y, Mallet D, Dijoud F, Trouillas J, Tardy V, Michel-Calemard L. Gènes du développement de la surrénale. In: Chaussain JL, Roger M, Bougnères P, Carel J-C eds. La surrénale de l'enfant. Paris: Publi-Fusion; 2003; 77-94.

Morel Y, Tardy V, Costa JM, Forest MG, David M. 21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies. Ann Endocrinol (Paris), 2003 ; 64:456-470.

Morel Y, Tardy V, Mallet D, David M. Déficits de l'hormono-synthèse surrénalienne : hyperplasies congénitales des surrénales. In: Chanson P, Young J eds. Traité d'endocrinologie. Paris: Flammarion, 2007; 419-443.

Morel Y, Tardy V. Molecular genetics of 21-hydroxylase deficient adrenal hyperplasia. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. Androgen Excess Disorders in Women: Lippincott-Raven, 1997; 159-172.

Muirhead S, Sellers EA, Guyda H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr, 2002; 141:247-252

Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med, 1987; 316:178-182.

Mure PY, Gelas T, Ripepi M, Hoch M, Mouriquand P. Surgical management of congenital adrenal hyperplasia in young girls. Prog Urol, 2003; 13:1381-91.

Nebesio TD, Eugster EA. Observation of hypertension in children with 21-hydroxylase deficiency: a preliminary report. Endocrine, 2006 ; 30:279-282.

New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: author differs with technical report. Pediatrics, 2001; 107:804.

New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86:5651-5657.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA, 2001;285:785-95

Nihoul-Fekete C. The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003. J Pediatr Surg, 2004; 39:144-5.

Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84:1505-1509.

Novy MJ, Walsh SW. Dexamethasone and estradiol treatment in pregnant rhesus macaques: effects on gestational length, maternal plasma hormones, and fetal growth. Am J Obstet Gynecol, 1983; 145:920-931.

Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. Clin Endocrinol (Oxf), 2006; 64:2-11.

Olgemoller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:5790-5794.

Paganini C, Radetti G, Livieri C, Braga V, Migliavacca D, Adami S. Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia. Horm Res, 2000;54:164-8.

Pang S, Clark AT, Freeman LC, Dolan LM, Immken LD, Mueller T, Stiff D, Shulman DI. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 1992; 75:249-253

Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, LaFranchi S, Surve AS, New MI. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. J Clin Endocrinol Metab, 1982; 55:413-420.

Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics, 1988; 81:866-874.

Passerini-Glazel G. Feminizing genitoplasty. J Urol, 1999; 161:1592-1593.

Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fekete C, Morel Y, Brauner R. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:2624-2633.

Premawardhana LD, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. Clin Endocrinol (Oxf), 1997; 46:327-332.

PunthakeeZ, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. J Pediatr, 2003; 143:402-405.

Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86:1511-1517.

Rangecroft L, British Association of Paediatric Surgeons Working Party on the Surgical Management of Children Born With Ambiguous Genitalia. Surgical management of ambiguous genitalia. Arch Dis Child, 2003; 88:799-801.

Raux-Demay MC. Pathologies des corticosurrénales chez l'enfant. Encyclopédie médico-chirurgicale, 2003 ; 4-107-A-10.

Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, Wolff H, Schwarz HP, Quinkler M, Beuschlein F, Reincke M. J Clin Endocrinol Metab. 2009 ; 94:1665-70.

Rink RC, Adams MC. Feminizing genitoplasty: state of the art. World J Urol, 1998; 16:212-8

Rink RC, Pope JC, Kropp BP, Smith ER, Jr Keating MA, Adams MC. Reconstruction of the high urogenital sinus: early perineal prone approach without division of the rectum. J Urol, 1997; 158(3 Pt 2):1293-7.

Ritzen E. Prenatal treatment of congenital hyperplasia: a commentary. TEM, 1998; 9:293-295

Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilising congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth; Pediatrics, 2000; 106:767- 773.

Roberts JP, Hutson JM. Reduction of scrotalized skin improves the cosmetic appearance of feminising genitoplasty. Pediatr Surg Int, 1997; 12(2-3):228-9.

Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. Clin Endocrinol (Oxf), 2003; 58:589-596.

Roll MF, Kneppo C, Roth H, Bettendorf M, Waag KL, Holland-Cunz S: Feminising genitoplasty: one-stage genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia: 30 years' experience. Eur J Pediatr Surg, 2006; 16:329-33.

Sartorato P, Zulian E, Benedini S, et al. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92:1015-1018.

Saygili F, Oge A, Yilmaz C. Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the relationship between serum leptin levels and chronic hyperinsulinemia. Horm Res, 2005; 63:270-274.

Schober J. Sexual behaviors, sexual orientation and gender identity in adul intersexuals: a pilot study J Urology, 2002; 165:2350-2353.

Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2006;91:4453-8.

Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child, 1997; 77:214-218.

Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, e Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. Clinics, 2006; 61:209-14.

Speiser PW, Laforgia N, Kato K, Pareira J, Khan R, Yang SY, Whorwood C, White PC, Elias S, Schriock E. First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). J Clin Endocrinol Metab, 1990; 70:838-848.

Speiser PW, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Pediat Endocrinol, 1994; 7:183-191.

Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med, 2003; 349:776-788.

Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay M Ch, Clair F, Kutten F, Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol Metab, 1990; 70, 642-646.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC, Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60.

Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders-Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR, Otten BJ. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003; 16:289-296.

Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Obstet Gynecol Surv. 2003 Apr;58(4):275-84.

Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus AR. 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; 86:5721-5728.

Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, van der Wilt GJ, Hermus AR, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:1036-42.

Stikkelbroeck NM, Suliman HM, Otten BJ, Hermus AR, Blickman JG, Jager GJ. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. Eur Radiol, 2003; 13:1597-1603.

Stikkelbroeck NM, Vant Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Vant Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:3525-3530

Tachdjian G, Frydman N, Audibert F, Ray P, Kerbrat V, Ernault P, Frydman R, Costa JM. Clinical applications of fetal sex determination in maternal blood in a preimplantation genetic diagnosis centre. Hum Reprod. Aug, 2002;17(8):2183-6.

Tardy V, Carel JC, Forest MG, Nicolino M, Pugeat M, Raux-Demay MC, Morel Y. Nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency revisited by molecular biology (186 patients, French collaborative studies). Horm Res, 1996; 46(suppl 2):9.

Tardy V, Costa JM, Olivi M, Ernault P, Morel Y. Early non-invasive sex determination of fetus in maternal serum improves the management of prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. Horm Res, 2004; 62 (S2):117.

Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001 ; 30:15-30.

Thibaud E. Anomalies de la différenciation sexuelle : diagnostic et prise en charge à l'adolescence. In Gynécologie de l'adolescente Masson, Ed. Paris, 2005.

Thomas DF. Gender assignment: background and current controversies. BJU Int, 2004; 93 Suppl 3:47-50.

Tiitinen A, Valimaki M. Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87:2442-2445.

Tovar JA. Clitoral surgery and sexual outcome in intersex individuals. Lancet, 2003; 362:247-248.

Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study. Psychoneuroendocrinology, 1995; 20:439-449.

Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, Farrell PM. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. Brain Res Dev Brain Res, 1990; 53:157-167.

Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. N Engl J Med, 1978;299:1392-6

Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. Arch Dis Child, 2002; 87:139-144.

Van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90:3904-3907.

Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol 151 Suppl, 2004; 3:U71-75.

Van Vliet G. Czernichow P: Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. Seminars in Neonatology, 2004; 9:75-85.

Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:2993-2998.

Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzén EM, Wedell A, Cutler GB Jr, Migeon CJ, New MI. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 3180-3190.

Vates TS, Fleming P, Leleszi JP, Barthold JS, Gonzalez R, Perlmutter AD. Functional, social and psychosexual adjustment after vaginal reconstruction. J Urol, 1999; 162:182-7.

Volkl TM, Simm D, Beier C, Dorr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics, 2006; 117:e98-105.

Volkl TM, Simm D, Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91:4888-4895.

Volkl TM, Simm D, Korner A, et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? Eur J Endocrinol, 2009 ; 160:239-247.

Wedell A. An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: diagnostic and therapeutic aspects. J Pediatr Endocrinol Metab, 1998; 11:581-589.

Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89:3679-3684.

White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev, 2000; 21:245-291.

White PC, Speiser PW. Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002; 16:273-288.

Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP: Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Urol, 2004; 171:2497-501.

Woodhouse CR. Intersex surgery in the adult. BJU Int., 2004; 93 Suppl 3:57-65.

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr