



8h30 : Accueil des participants  
9h-9h10 : Introduction  
Claudine Colin et Philippe Touraine

9h10-11h Première table ronde  
**Prise en charge d'un enfant avec HCS**  
Modérateurs : Juliane Léger et Aude Brac de la Perrière

- Cas clinique autour d'une fratrie avec petite fille Prader III  
Delphine Zenaty
- Quelle place pour le dépistage en France ?  
Michel Polak
- Quelle place pour un diagnostic anténatal ?  
Véronique Tardy
- Quelle place pour la chirurgie reconstructrice ?  
Pierre Mouriquand
- Corticoïdes et développement neuro comportemental  
Marie-Pierre Moisan
- Corticoïdes et diabète programmation fœtale  
Jean-François Gautier
- Questions et réponses de la salle

11h10-11h40 : Pause

11h40-12h40 Conférence plénière  
**Identité sexuelle**

12h40-14h : Déjeuner

14h-16h Seconde table ronde  
**Prise en charge d'un jeune adulte avec HCS**  
Modérateurs : Lise Duranteau, Gérard Chabrier

- Cas clinique sur un jeune adulte posant les problèmes d'équilibre thérapeutique  
Yves Reznik
- Quelle organisation de la fertilité et sexualité chez la fille ?  
Anne Bachelot
- Quelle organisation de la fertilité et sexualité chez le garçon ?  
Jacques Young
- Quel impact de l'éducation thérapeutique sur l'équilibre de l'HCS ?  
Sabine Malivoir
- Quels sont les nouveaux outils diagnostiques d'une HCS à forme non classique ?  
Peter Kamenicky
- L'implication de l'association Surrénales auprès des patients dans la vie quotidienne des patients HCS  
Claudine Colin, Christine Rougeau
- Questions et réponses de la salle

16h-16h30  
**Synthèse de la Journée**  
Jérôme Bertherat et Sabine Baron

16h30-17h Discussion ouverte

# Journée de l'Association Surrénales

## Hyperplasies Congénitales des Surrénales

En partenariat avec Les Centres de Référence labellisés, la filière Maladies Rares Firendo



### Vendredi 17 juin 2016

Avec le parrainage de la SFE et de la SFEDP

Amphithéâtre Pierre Laroque  
Ministère des Affaires sociales et de la Santé

14, avenue Duquesne, Paris 7<sup>e</sup>

Inscription obligatoire et gratuite  
renseignements : [jocelyne.lemaire@aphp.fr](mailto:jocelyne.lemaire@aphp.fr)



# Synthèse de la réunion de l'Association Surrénales Sur l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales

17 juin 2016, Paris

Sabine Baron, responsable de l'endocrinologie pédiatrique au CHU de Nantes

## Première table ronde : Prise en charge d'un enfant avec HCS

### Le dépistage néonatal de l'HCS

Dépistage par dosage de la 17OH Progesterone, présenté par Michel Polak, Hopital Necker, Paris

Le principe du dépistage est inscrit dans la loi, c'est un droit pour tous, il doit donc être fait chez tous, quel que soit le terme. Il est effectué en France depuis 1995, pour environ 800 000 nouveaux nés par an. Il est efficace, avec une bonne sensibilité (94%), mais a une valeur prédictive positive très faible chez le prématuré (0,4% versus 30% chez le nouveau-né à terme), responsable de « faux positifs » du dépistage. La valeur seuil déclenchant un contrôle sur buvard ou une consultation pédiatrique dépend de la méthode de dosage, CisBio ou Delphia, avec des normes établies pour chaque trousse en fonction du terme. Dans l'avenir, le dosage par spectrométrie de masse permettra d'en améliorer la fiabilité, en particulier chez les prématurés. Le dépistage de l'HCS a un grand intérêt chez le nouveau-né garçon (environ 25 par an en France) et la fille très peu virilisée, permettant de faire le diagnostic à J10 environ, avec pour un certain nombre d'entre eux une insuffisance surrénalienne déjà présente. En Ile de France, l'incidence en 2015 est de 1/18 000 naissances.

Gidlöf S, JAMA Pediatr. 2014

### Le traitement préventif anténatal de la virilisation fœtale

Ce traitement est assuré par l'administration de Dexaméthasone (DXM) à la mère. Il a pour objectif d'éviter la virilisation génitale interne et externe du fœtus féminin.

Il a été présenté par plusieurs intervenants: Présentation de cas cliniques familiaux par Delphine Zenaty, Hopital Robert-Debré, Paris, Protocole de diagnostic et de traitement anténatal par Véronique Tardy, Inserm, Lyon, Effets à moyen terme sur le développement neurocognitif de l'enfant par Marie Pierre Moisan, INRA, Bordeaux, Effets à plus long terme sur le métabolisme glucidique à l'âge adulte par Jean-François Gautier, Hopital Lariboisière, Paris, Effets sur les organes génitaux par Pierre Mouriquand, CHU, Lyon.

Dans les familles avec un enfant ayant une HCS, ce traitement préventif anténatal par DXM a été proposé par l'équipe Lyonnaise dès 1984 sachant que le risque pour chaque grossesse d'avoir une fille atteinte est seulement de 1/8. Depuis 2002 la possibilité d'un diagnostic précoce du sexe fœtal dans le sang maternel permet de ne traiter que les filles, réduisant considérablement l'exposition

foétale inutile (Tardy-Guidolet, 2014). Ce traitement concerne le déficit en 21 hydroxylase mais aussi le déficit en 11 hydroxylase ; il est donné hors AMM à la dose de DXM de 20µg/kg/jour soit 2 à 3 cp de DXM de 5mg, à débiter impérativement avant 6 semaines de gestation.

**Controverses sur le traitement** : La Suède a été le premier pays à alerter sur la possibilité d'effets du traitement anténatal par DXM sur le développement neurocognitif des enfants (JCEM 2007) en particulier pour des enfants non atteints d'HCS ayant reçu un traitement de courte durée : la différence avec les enfants contrôles concerne des modifications de la mémoire verbale et une plus grande anxiété, sans différence retrouvée sur le QI et les compétences. Une étude américaine contredit cependant l'étude suédoise (EJE 2012), et celle plus récente de Maria New (JCEM 2014) relate seulement un manque de confiance en soi. Néanmoins, l'étude suédoise complétée en 2015 ne confirme pas les 1<sup>ers</sup> résultats sauf sur un ralentissement léger de la vitesse de traitement des données chez les filles atteintes d'HCS et traitées pendant toute la vie foétale. Ces divergences, et surtout une relative incertitude dans l'interprétation des résultats, en particulier leur gravité et leur portée sur le long terme alimentent aujourd'hui une certaine polémique.

Tardy-Guidolet V, JCEM 2014. Hirvikoski T, JCEM 2007. Meyer-Bahlburg HF, EJE 2012. New MI, JCEM 2014.

### **Au plan pratique**

Le principe du traitement doit être abordé avec le couple dès avant la grossesse : au mieux lors d'une consultation organisée avec le pédiatre référent et le généticien. **Une fiche d'information** peut être remise (fiche du centre CRMRC ou du Laboratoire de Lyon) et le consentement sera signé par les parents. Les informations nécessaires sont : les précisions sur les risques/bénéfices du traitement, le protocole précis des examens (timing et coordonnées pour organiser le diagnostic de sexe foetal dès 6,5 SA, soit 4,5 Semaines de grossesse), le protocole du traitement à débiter chez les filles avant 8SA ou 6SG, avec poursuite si la fille est atteinte (résultat de la ponction de villosités faite à 10-11 SG), et nécessité d'un suivi de la mère par un endocrinologue adulte en liaison avec le centre de référence. L'efficacité du traitement sur les organes génitaux dépend de la prise du traitement permettant une bonne freination de la surrénale foétale : date de début correct, compliance et adaptation du traitement aux dosages sanguins maternels mensuels (Oestriol, Cortisol, SDHA), surveillance échographique foétale.

### **Les questions posées sur les effets délétères d'un traitement anténatal par la DXM :**

Effets sur la femme enceinte les plus fréquents : prise de poids, acné, vergetures, diabète gestationnel, insomnies.

Effets sur le fœtus : non tératogène, mais possible retard de croissance et prématurité.

Effet sur le développement cérébral de l'enfant : discuté par V Tardy de Lyon, et MP Moisan du centre de recherche de l'INRA à Bordeaux. Les résultats des études faites chez les enfants ayant reçu un traitement anténatal par DXM sont contradictoires, retrouvant de faibles différences chez des enfants traités sur une courte durée pour l'étude Suédoise, et des filles traitées plus longtemps pour l'étude US. Il s'agit d'effet neurocognitif sur la mémoire verbale immédiate ou l'émotivité (anxiété et confiance en soi).

Les études chez l'animal et chez l'humain concernant les effets de fortes doses de corticoïdes pendant la gestation mettent en évidence une influence sur la programmation fœtale et sur l'axe corticotrope. Ces modifications cérébrales pourraient entraîner un déficit de l'attention, une diminution des performances cognitives et une augmentation de l'anxiété et de la dépression. Ces effets sont très dépendants du moment de l'exposition, de la dose et de la formulation du corticoïde utilisé, et de l'état de la mère (stress et nutrition). Concernant la DXM, agoniste glucocorticoïde pur, il agirait de façon permanente sur le Rc au glucocorticoïde, qui n'est habituellement activé qu'en cas de stress.

Ces effets neurocognitifs et émotionnels doivent être mise en balance avec l'effet positif sur le fœtus féminin, de la normalisation des taux d'androgènes au niveau cérébral.

Ces interrogations rendent nécessaire la mise en œuvre actuelle d'un protocole de suivi long terme des enfants ayant reçu de traitement anténatal, avec tests neurocognitifs et de l'état émotionnel (V Tardy).

Effets sur le métabolisme à long terme chez l'adulte : présenté par JF Gautier qui a étudié des adultes sains (âge moyen 24 ans) exposés à la DXM en anténatal comparés à des contrôles. Il existe une diminution de la sécrétion précoce d'insuline, sans modification de la sensibilité à l'insuline ni anomalie glycémique. Cette situation peut entraîner un risque de développement ultérieur d'intolérance aux hydrates de carbone ou de diabète sur le long terme. Il n'existe pas d'anomalie de la TA ni du poids ni de la DMO chez ces adultes. Une étude au long cours est mise en place.

### **Les effets positifs attendus sur le développement des OGE**

Le traitement doit être efficace durant la période de développement des filières génitales et urinaires, de la 5<sup>e</sup> à la 10<sup>e</sup> SG. La freination de la surrénale fœtale permet d'éviter ou de diminuer l'effet des androgènes sur la hauteur de la confluence urethro-vaginale, la taille de la cavité vaginale, la taille du bourgeon génital, le degré de fusion et la scrotalisation des bourrelets génitaux .

Une fiche d'évaluation objective des OGE à la naissance est indispensable à remplir, détaillant la hauteur de la confluence, la fusion postérieure des bourrelets et la taille du clitoris. Il est souligné que cette évaluation est tout à fait distincte de la classification de Prader encore très utilisée.

### **Actuellement, les pratiques varient selon les pays :**

En Suède depuis 2010 le traitement a été suspendu (moratoire). Aux US le traitement est maintenu. Il en est de même en France : l'information sur le traitement et ses risques est faite aux familles, qui en majorité décident de le mettre en place.

## La chirurgie sur les Organes Génitaux Externes

### P Mouriquand, CHU Lyon

La connaissance du **développement embryologique anatomique** de la région pelvienne permet de distinguer les organes pelviens en compartiments urinaire, vaginal et digestif, et permet d'appréhender ainsi les conséquences morphologiques de l'hyperandrogénie anténatale chez la fille. La classification de Prader est encore utilisée à tort : elle indique la virilisation des OGE mais celle-ci n'est pas forcément corrélée au degré de virilisation interne dont est témoin le niveau de confluence uréthro-vaginale. Ceci est une donnée essentielle en vue de la chirurgie réparatrice

La sévérité de l'HCS est évaluée selon les paramètres suivants :

- la hauteur de la confluence uréthro-vaginale
- la taille de la cavité vaginale et du tubercule vaginal
- le degré de fusion des bourrelets génitaux
- la scrotalisation des bourrelets génitaux

**Pourquoi la chirurgie est-elle utile ?** Pour éviter les érections clitoridiennes, les infections urinaires par remplissage du vagin par les urines, pour l'image corporelle et la construction identitaire de l'enfant. Pour permettre les menstruations à l'adolescence et une vie sexuelle.

**Quels gestes chirurgicaux ?** La chirurgie de féminisation comprend la connexion de la cavité vaginale au plancher périnéal par abaissement ou par introïdoplastie, la plastie du périnée et des lèvres, la réduction éventuelle du clitoris.

**A quel moment ?** chirurgie précoce ou plus tardive. La question du timing de la chirurgie a été discutée.

Les arguments pour une chirurgie précoce: l'expertise des équipes pédiatriques spécialisées dans ce domaine, la qualité des tissus génitaux avec une imprégnation hormonale forte permettant une bonne cicatrisation, l'impact psychologique moindre et la demande des parents.

Les arguments contre une chirurgie précoce: le caractère irréversible du geste, l'absence d'implication du patient « bébé » (l'impossibilité du recueil du consentement de la patiente) et l'absence d'identité sexuelle personnelle à cet âge, la chirurgie sur un organe en croissance et la nécessité dans certains cas de reprise chirurgicale.

Les arguments pour une chirurgie pratiquée plus tard: la possibilité de participation de la patiente à la décision, la préférence pour un geste chirurgical sur un organe mature.

Les arguments contre une chirurgie tardive: un impact psychologique fort à l'adolescence, un risque plus fort de morbidité (infections, cicatrisations).

En pratique actuellement, la chirurgie précoce est le plus souvent demandée par les familles, après information. Les équipes chirurgicales présentes à la réunion rapportent leurs expériences actuelles en discutant des observations cliniques :

- une fille opérée précocement de vaginoplastie sans clitoridoplastie et en cours de suivi.
- une fille opérée secondairement, à 7 ans et une autre fille à 14 ans pour réduction clitoridienne, sur demande de la jeune fille.

- quelques petites filles restent non opérées et sont suivies dans un centre parisien : cette situation n'a pas encore été évaluée et n'est pas discutée lors de la réunion.

## **L'Identité sexuée : état des lieux éthique et juridique**

### **L Brunet, Panthéon-Sorbonne, Paris**

Intervention de Mme Laurence Brunet, juriste, chargée de mission au centre d'éthique clinique

Difficile de reprendre l'ensemble des discussions, voici juste quelques informations :

Dans le droit français l'état civil comprend le sexe de l'individu, féminin ou masculin, et sa mention est obligatoire sur l'acte de naissance, alors que dans quelques pays l'état de sexe neutre existe.

Sur la copie intégrale de l'acte de naissance, document actuellement nécessaire avant un mariage, sont notées toutes les données d'état civil et les mentions marginales ajoutées (changement de sexe, de prénom, mariage, divorce, incapacité ...). Ce n'est pas le cas sur l'extrait d'acte de naissance, avec filiation ou non, sur lequel n'apparaît que l'état actuel, le seul document nécessaire pour un passeport.

Sont soulevées les questions de prise de décision médicale nécessitant l'implication du patient, du « principe de l'autodétermination de sexe par la personne » en particulier concernant la transsexualité, du « droit à l'autonomie de l'enfant » et du « droit de l'intégrité corporelle de l'enfant ». Ces différentes questions sont discutées sur le plan de la juridiction de chaque pays, et de la cour Européenne des droits de l'homme qui a l'autorité supérieure.

#### **Une distinction importante à considérer dans cette réunion :**

Il semble important pour tous les présents, professionnels et membres de l'Association Surrénales, de ne pas confondre les cas de dysphorie de genre (Trans), les DSD plus complexes, avec les DSD 46XX avec HCS qui sont une entité très bien circonscrite et particulière.

## Deuxième table ronde : Prise en charge d'un jeune adulte avec HCS

Anne Bachelot (Hopital La Pitié - Salpêtrière, Paris) a fait le point sur la sexualité et la fertilité des jeunes femmes avec HCS. La fertilité des femmes avec HCS est diminuée, due à des facteurs biologiques (troubles des cycles, hyperproduction de progestérone), mécanique (séquelles de la chirurgie), psychologiques et sexuels. Les dernières études montrent un taux de grossesse normal, mais un taux de fertilité diminuée : les femmes qui le souhaitent ont des grossesses à condition d'un bon équilibre du traitement (contrôle strict des taux de progestérone en phase folliculaire), mais le désir de grossesse est plus faible que dans la population générale de femmes jeunes.

La sexualité des jeunes femmes avec HCS a été rapportée dans une étude française. La vie sexuelle débute en moyenne plus tard pour ces femmes, et est décrite moins satisfaisante.

(Bachelot A , Eur J Endocrinol 2012. Gastaud F, JCEM 2007)

Jacques Young a repris les études de suivi des jeunes hommes avec HCS. En moyenne les taux de FSH et LH sont abaissés, témoignant d'une insuffisance gonadotrope. Il est essentiel de dépister les inclusions surrénaliennes par une échographie testiculaire dès l'adolescence, et de prévoir un prélèvement de sperme dès que l'adolescent ou le jeune adulte est prêt. Une plaquette à ce sujet a été élaborée avec l'association Surrénales.

(Bouvattier C, JCEM 2015. Gastaud F, JCEM 2007)

Sabine Malivoir (Hopital La Pitié – Salpêtrière, Paris) a fait le point sur l'éducation thérapeutique proposée aux jeunes adultes avec HCS. Les séances permettent aux patients de raconter leur histoire personnelle de santé en pédiatrie, de repérer et d'analyser leurs émotions, et de repérer leur rôle propre dans le traitement, pour améliorer leur adaptation au traitement et à la maladie. Le travail psychologique sur l'expression de l'histoire, sur les représentations de la maladie et son traitement, et sur l'expression des émotions permet d'améliorer la motivation à se traiter et l'acceptation de la maladie et de la prise du traitement.

Peter Kamenicky (Hopital Trousseau, Paris) a étudié les jeunes femmes avec forme non classique d'HCS, pour rechercher un déficit en cortisol et aldostérone. 20 jeunes femmes ont été étudiées, 60% ont un pic de cortisol abaissé (<17µg/dl) lors du test à l'hypoglycémie insulinique ou au Synacthène. Le taux de base du Cortisol est normal, mais celui de l'ACTH légèrement élevé par rapport aux contrôles, de même le taux de Rénine est un peu plus élevé. Ces résultats témoignent d'un déficit modéré en Cortisol et Aldostérone, pouvant justifier d'un traitement en cas de stress aigu ou de déshydratation potentielle, et contre indique la prise d'Ibuprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien) lors de ces situations.