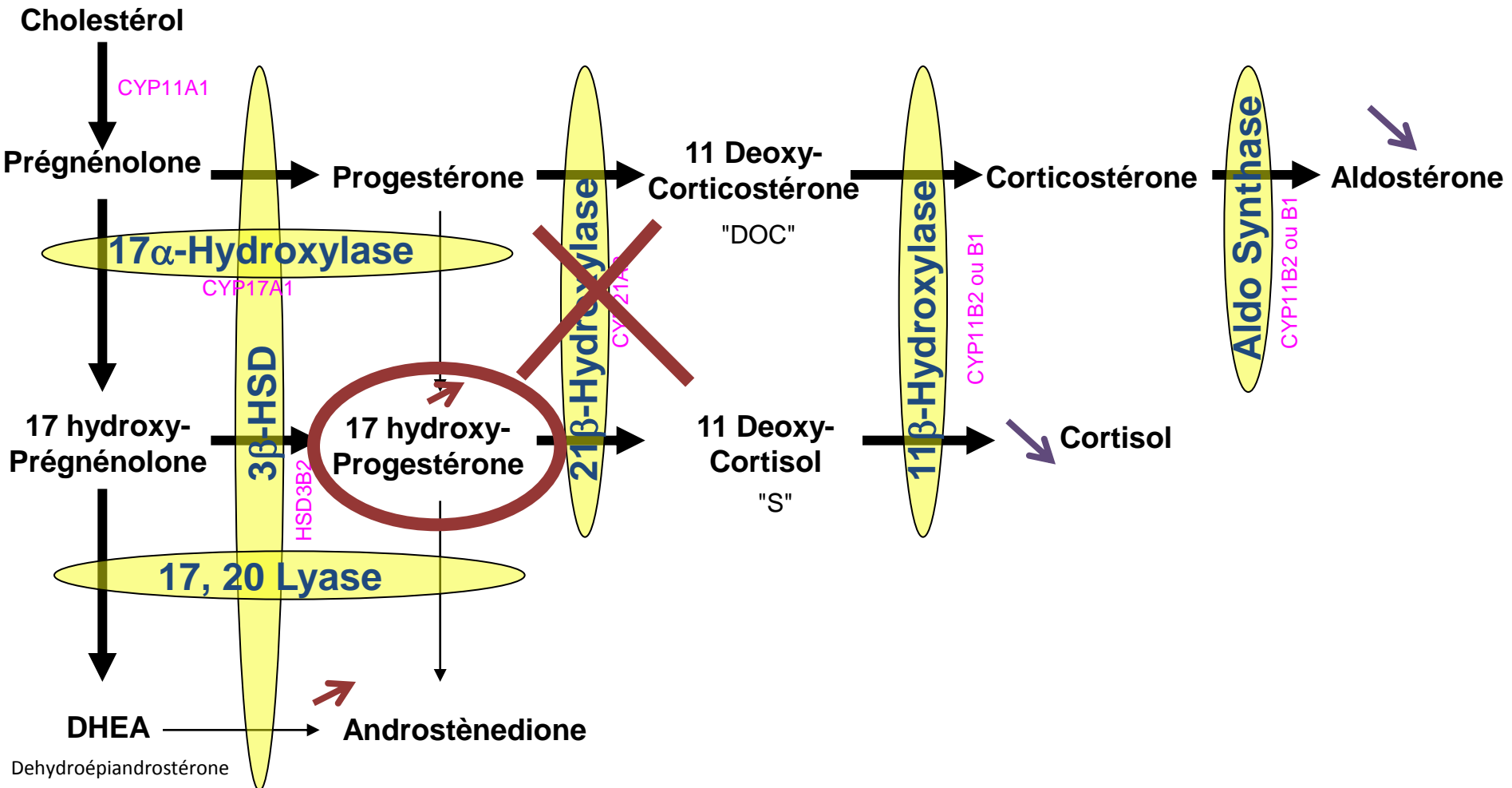


L'hyperplasie Congénitale des Surrénales

Mises au point thérapeutiques

Biosynthèse des stéroïdes surrénaux



Quel traitement médical?

Déficit en 21 hydroxylase (95% des cas) chez l'adulte

➤ HCS classique avec perte de sel

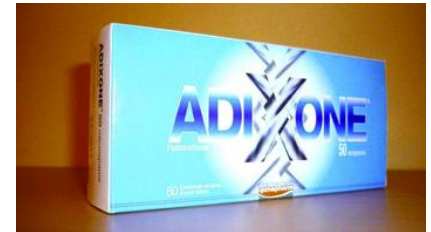
Traitement hormonal substitutif à vie

-Hydrocortisone (HC) oral (ado 20mg/m²/J max, adulte en moyenne 30mg/j en deux à trois prises/j)

-Fludrocortisone oral

-Alimentation normosalée

- Adapter à la clinique (TA, poids, hyperandrogénie) et à la biologie (17OHP, Δ 4androsténedione, testostérone, rénine : normes limite sup)



Quel traitement médical?

- Éducation thérapeutique aux mesures d'urgence : doubler doses HC en cas de stress
- Injection 100mg IM d'Hémisuccinate d'HC en cas de décompensation
- Carte d'Addisonien



➤ HCS classique virilisante simple

- Idem +/- Fludrocortisone

➤ HCS non classique

- Prise en charge plus tardive,
- Hydrocortisone à visée frénatrice en vue d'une conception
- Hirsutisme: Androcur ou OP

Buts du traitement médical?

- **Substitution des hormones déficientes** (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes)
- **Freiner la production des androgènes** (H \downarrow ACTH)
 - Optimiser la croissance des enfants (soudure prématurée cartilage de croissance, absence de pic pubertaire)
étude OPALE
 - Favoriser la fertilité (limiter le taux de progestérone, inclusions testiculaires)

Prévention des effets secondaires au traitement

« *Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia* » Anne Bachelot et Al.

- Effets à long-terme des glucocorticoïdes
 - Ostéoporose : relation négative entre la dose totale cumulée de GC et la DMO lombaire et fémorale,
 - Obésité, masse grasse abdominale,
 - HTA,
 - Insulinorésistance.

➔ Syndrome métabolique chez 18% des adultes HCS.

- Prévention : éviter surdosage thérapeutique, activité physique, VitD, contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire

Quels sont les facteurs prédictifs de l'équilibre thérapeutiques?

Predictive factors of health status of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase diagnosed during childhood, Anne Bachelot et Al.

- Etude sur 104 patients
- Un facteur prédictif majeur de bonne santé et absence de complications →

l'équilibre hormonal obtenu par les traitements

- Facteurs prédictif d'inclusions surrénaliennes →
sévérité de la maladie (forme classique HCS)

→ Importance de l'équilibre thérapeutique

Nouveaux traitements médicaux?

New therapeutic approaches in CAH, R Ross

- Améliorer la prise en charge médicamenteuse en restaurant le rythme circadien du cortisol
- Formes retard d'Hydrocortisone orale
 - Plenadren® : 1/j, bénéfiques sur poids, TA et HbA1c ↓ 0,6%, meilleur contrôle de la 17OHP pour patients d'équilibre difficile
 - Chronocort® : microparticules, 30mg/j à 22h, pic à 6h30, en étude phase II



La chirurgie ?

Surgical management of genital organs in girls with congenital adrenal hyperplasia: a population-based study, Thomas Blanc et Al.

Chirurgie reconstructrice P Mouriquand

Virilisation des OGE des enfants de sexe féminin



- Reconstruction en 3 étapes :

1) Vaginoplastie : ouverture de la cavité vaginale et séparation des voies urinaires,

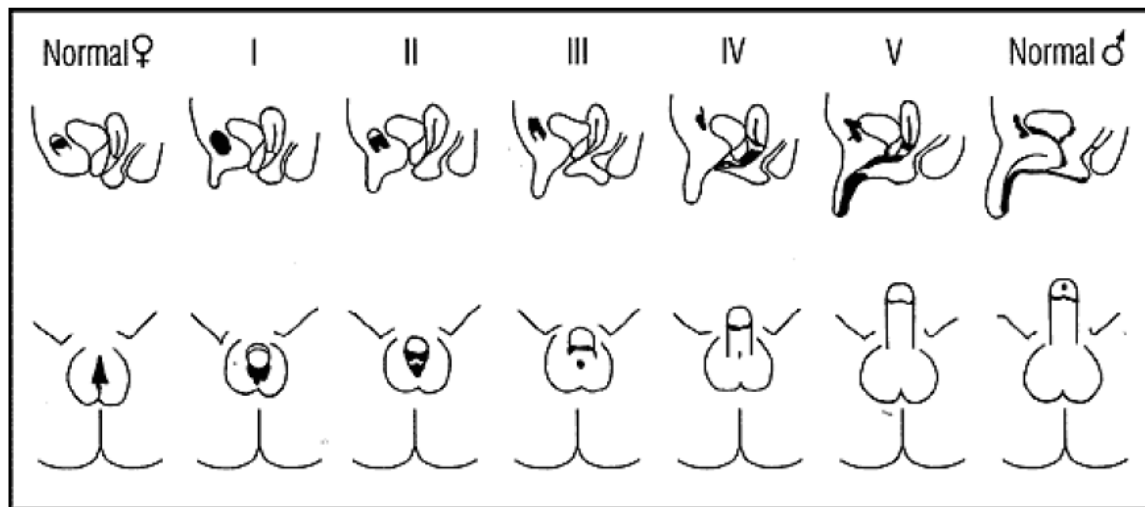
2) Clitoridoplastie : réduction du tubercule génital,

3) Vulvoplastie : reconstruction anatomique des grandes lèvres.

- Calendrier chirurgical : la première année de vie

Indications chirurgicales :

- Prader I et II : pas de chirurgie avant la puberté
- Prader III, IV et V : chirurgie précoce, pas d'âge consensuel
- Gravité selon la hauteur de la confluence uréthro-vaginale
- Classification de Prader :



Les questions d'actualités sur la chirurgie :

- 1) Timing de cette chirurgie : reconstruction précoce pour qualité tissulaire et impact psychologique
- 2) Techniques chirurgicales nouvelles, à réévaluer par de nouvelles études,
- 3) Chaque année : 50 naissances d'enfants HCS dont 25 filles

Prise en charge en centres de référence nécessaire+++ (au moins 8 chirurgie sur les 8 dernières années)

Et la grossesse?

- Conseil génétique : recherche hétérozygotie partenaire à préférer au dosage du 21-desoxycortisol par synacthène
- Centre spécialisé
- Prise en charge :
 - ✓ Adaptation des doses d'HC en cas de situation de stress
 - ✓ Eventuelle programmation césarienne (chir réparatrice)
 - ✓ Prévention insuffisance surrénalienne à l'accouchement
 - ✓ Diagnostique néonatal +/- in utero du fœtus avec traitement par Dexamethasone
 - ✓ Forme non classique: traitement par HC poursuivi le 1^{er} trimestre (risque de FCS)
- Allaitement : non contre-indiqué



Grossesses à risque de transmission d'HCS

New strategy of management of pregnancies at risk of 21-hydroxylase or 11-hydroxylase deficiency using fetal sex determination in maternal serum; French experience 2002-2011

Véronique Tardy et Al.

- Qui? Couples à risque d'enfant HCS de forme classique :

- Parents avec déjà 1 enfant atteint,

- 1 parent porteur d'au moins une mutation sévère : forme classique ou non classique et hétérozygotie partenaire.

- Conseil génétique et prise en charge prénatale :

- Traitement prénatal par Dexaméthasone proposé depuis 1980 pour prévention du risque de virilisation des fœtus féminins

- à débiter avant 6SG (8SA)**

- Etude : sur 124 fœtus féminins, 17 malades, DEX efficace pour 12 filles débuté au plus tard à 6,4 SG, avec bonne tolérance maternelle

Détermination du sexe fœtal sur sang maternel (test SRY) à 4-5+ 4j SG
Test non valable si grossesse gémellaire

Fœtus féminin
SRY -



- Débuter Dexaméthasone avant 6 SG
- Vers 9-10 SG, ponction de trophoblaste pour caryotype et analyse moléculaire gène CYP21A2
- si fœtus atteint : discussion du maintien de la DXM

Fœtus masculin
SRY +



- Discuter amniocentèse à 14SG
- Pour recherche mutation et faciliter prise en charge néonatale

Problématiques actuelles

- Utilisation généralisée du test SRY avec **respect des délais**
- Évaluation à grande échelle et sur le long terme du bénéfice-risque de l'exposition in utéro à la DXM / à mettre en parallèle avec les conséquences d'une hyperandrogénie chez les enfants non traités in utéro
- Évaluation de la tolérance maternelle à la DXM
- Nécessité d'études prospectives pour l'AMM de la DXM pendant la grossesse
- Développement de méthodes non invasives de diagnostic pré-natal

Le dépistage néonatal

- Jusqu'à présent :
 - A J3 de vie
 - Sur buvard
 - Dépistage systématique



- Décision récente de l'AFDPHE :
 - Dépistage maintenant ciblé aux NN à terme
 - Arrêt du dépistage chez les prématurés de moins de 32 semaines (dépistage non fiable)
 - Problématique de recherche de seuil adaptés entre 32 et 35 semaines

Merci de votre attention