

# DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE ET FERTILITÉ

par **Anne BACHELOT** (Paris)

- La fertilité chez les femmes présentant une forme classique d'hyperplasie congénitale (HCS) par déficit en 21-hydroxylase est retrouvée diminuée dans toutes les études, spécialement chez les femmes présentant une forme avec perte de sel. Cela semble être la conséquence de plusieurs facteurs, à la fois biologiques, mécaniques, psychologiques et sexuels. La prise en charge doit être multidisciplinaire, impliquant des endocrinologues, gynécologues et psychologues. Chez l'homme, le dépistage et la prise en charge des inclusions surrénaliennes intra-testiculaires doivent être précoces. Dans la forme non classique (FNC), les hommes ne semblent pas présenter de troubles de la fertilité. La fertilité des femmes est elle très peu altérée. Le séquençage du gène codant pour la 21-hydroxylase doit être réalisé chez les femmes atteintes de cette maladie, étant donné les conséquences de cette analyse pour le conseil génétique de la malade et de sa famille. Les femmes ayant une FNC doivent, de surcroît, bénéficier d'un suivi endocrinien et gynécologique afin d'équilibrer au mieux leur fonction ovarienne.

**Mots-clé** : hyperplasie congénitale des surrénales, déficit en 21-hydroxylase, fertilité, grossesse, inclusion surrénalienne intra-testiculaire

Les hyperplasies congénitales des surrénales (HCS) sont des pathologies génétiques de transmission autosomique récessive qui se définissent par un déficit d'une des enzymes de la stéroïdogénèse. Le déficit en 21-hydroxylase, en rapport avec des mutations du gène *CYP21A2*, est impliqué dans 90 à 95 % des HCS [1, 2]. Dans ce cas, la 21-hydroxylation est diminuée, empêchant la conversion de la 17-hydroxyprogestérone en 11-désoxycortisol et la progestérone en désoxycorticostérone (figure 1). L'insuffisance surrénalienne en cortisol qui en découle est à l'origine d'une levée du rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion d'ACTH, qui va être responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) et des androgènes surrénaliens, dont le principal est la  $\Delta 4$ -androstènedione ( $\Delta 4$ ), leur synthèse ne nécessitant pas de 21-hydroxylation. Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en dihydrotestostérone dans les cellules cibles.

Selon le degré de déficit enzymatique, il existe plusieurs formes cliniques allant de la forme classique (FC) à la forme non classique (FNC) [1,2]. La forme classique est dite congénitale car le déficit enzymatique est sévère. Son incidence est de 1/14 000 naissances [3]. Les FNC d'HCS par déficit en 21-hydroxylase représentent une des maladies génétiques les plus fréquentes. Leur fréquence est estimée à près de 1/1000 mais d'importantes variations existent en fonction des groupes ethniques et des pays [3].

Les déficits en 21-hydroxylase sont dus à des mutations du gène *CYP21A2* codant pour le cytochrome P450c21. Le gène *CYP21A2* et son homologue sont situés sur le bras court

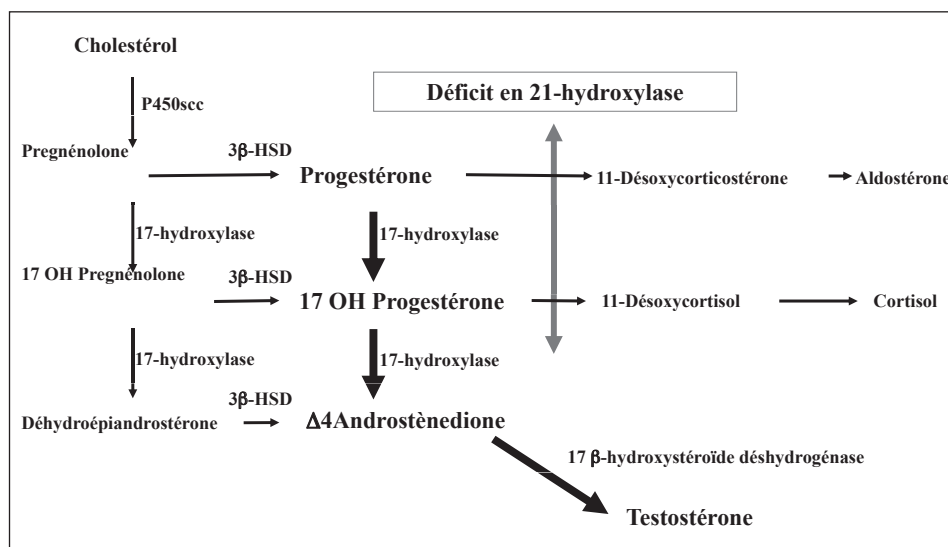


Figure 1 - Schéma représentant la stéroïdogénèse surrénalienne.

du chromosome 6. Deux mécanismes majeurs sont responsables du déficit en 21-hydroxylase : les réarrangements (délétions et conversions géniques) et les mutations ponctuelles [1,2]. Il existe une bonne corrélation entre le génotype et le phénotype : les patients porteurs de mutations entraînant une activité résiduelle nulle de l'enzyme ont une FC avec perte de sel. Si l'activité résiduelle est de 2 %, il y a une FC mais sans perte de sel. En cas de mutations associées à la FNC, l'activité résiduelle varie entre 20 et 50 %. Les patients atteints par une HCS peuvent être homozygotes ou le plus souvent hétérozygotes composites, porteurs de deux mutations différentes, l'expression de la maladie étant déterminée par la mutation la moins sévère.

### FORME CLASSIQUE D'HCS PAR DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

Il existe deux types de formes classiques : la forme classique avec perte de sel (75 % des FC) correspondant à un déficit total ou presque total en 21-hydroxylase et la forme classique virilisante pure due à un déficit plus partiel en 21-hydroxylase (le déficit minéralocorticoïde est généralement absent) (figure 2). Ces deux formes sont responsables chez la fille d'une virilisation des organes génitaux externes survenue *in utero*, en rapport avec la sécrétion d'androgènes par la surrénale pendant la vie fœtale. Le degré de virilisation est variable et sera corrigé par la chirurgie dans la petite enfance.

### FERTILITÉ CHEZ LA FEMME AVEC UNE FORME CLASSIQUE D'HCS PAR DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

La fertilité chez les femmes atteintes d'une forme classique d'HCS par déficit en 21-hydroxylase est diminuée, spécialement chez celles ayant une forme avec perte de sel. Cela est la conséquence de plusieurs facteurs, à la fois biologiques (mauvais équilibre hormonal), mécaniques (en rapport avec les chirurgies de reconstruction), psycholo-

riques et sexuels [2,3-8]. Néanmoins, il n'existe que très peu d'études, portant toutes sur un nombre limité de patientes.

Les troubles du cycle sont ainsi fréquents dans les formes classiques, de la spanioménorrhée à l'aménorrhée, évalués de 30 à 68 % chez les femmes ayant une forme avec perte de sel et de 30 à 75 % chez celles atteintes d'une forme virilisante pure [4-8]. Un mauvais équilibre hormonal de la maladie a donc une part importante dans l'infertilité de ces femmes. Tout d'abord, l'hyperproduction d'androgènes perturbe la folliculogénèse ovarienne et l'axe gonadotrope, soit par action directe, soit après aromatisation en estrogènes. Ensuite, l'augmentation de la production de progestérone inhibe la croissance folliculaire, empêche l'endomètre de s'épaissir, et rend la glaire cervicale imperméable. Elle possède aussi une action inhibitrice de l'axe gonadotrope [9]. Enfin, une notion ancienne concernant l'axe gonadotrope de ces patientes est l'existence d'une masculinisation du couple hypothalamo-hypophysaire pendant la vie fœtale, qui aboutirait à une sécrétion chronique, non cyclique, de gonadotrophines, donc à une anovulation. Il n'y a que très peu de travaux pour étayer cette hypothèse, en particulier il n'existe aucune étude de la pulsativité de la LH chez ces patientes. Belgorosky (10) a montré que les petites filles atteintes d'une forme classique d'HCS ont un taux basal de LH plus haut que des filles témoins dans leur 1<sup>er</sup> mois de vie, suggérant que des taux élevés d'androgènes foetaux ou périnataux pourraient moduler la sécrétion de gonadotrophines. De plus, après freination de la cortico-surrénale de ces patientes par l'administration de 2 mg/j de dexaméthasone pendant 4 jours, on retrouve une LH et une 17OHP de base et sous stimulation augmentées avec des androgènes surrénaliens normaux par rapport aux témoins, étayant le fait que des taux élevés d'androgènes *in utero* programmeraient une sécrétion de LH plus haute dès la puberté (10). On peut donc légitimement se demander si la pulsativité de LH ne serait pas, chez ces patientes, d'emblée modifiée. La pulsativité de LH joue en effet un rôle fondamental dans la rythmicité des cycles menstruels et dans l'ovulation. Chez la femme ayant des cycles réguliers, la fréquence des pulses en phase folliculaire précoce est autour d'un pulse toutes les 90 min ; elle s'accélère en phase folliculaire tardive à un pulse

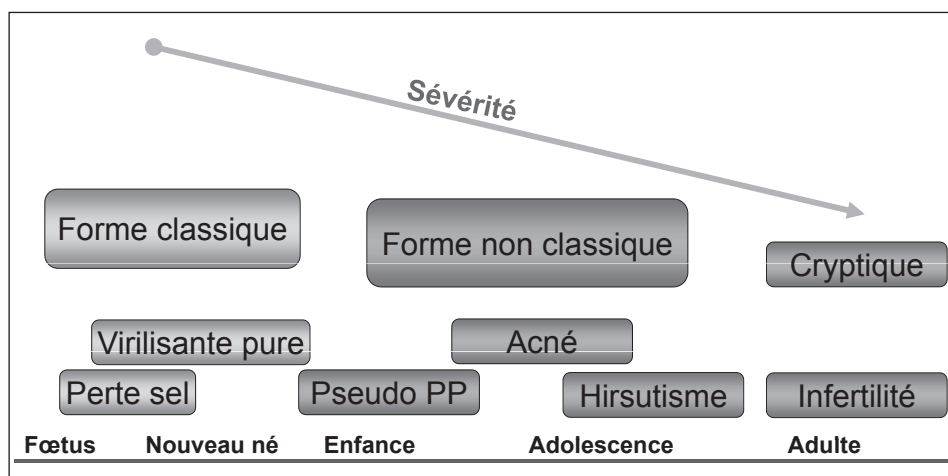


Figure 2 - Les différentes formes cliniques d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. D'après Forest, Ann Endocrinol, 2005.

Pseudo PP : pseudo puberté précoce

toutes les 70 min et est corrélée positivement aux taux d'estradiol circulant à ce moment. C'est en phase folliculaire tardive que s'élève rapidement le taux de LH. Pendant la phase lutéale, la pulsativité de LH ralentit progressivement de un pulse toutes les 100 min à environ un pulse toutes les 220 min, sous l'influence du taux augmenté de progestérone sécrétée par le corps jaune. L'amplitude de la LH est plus importante en phase lutéale, même si elle a tendance à décroître. Nous avons étudié la pulsativité de la LH pendant 6 heures chez 16 patientes présentant une forme classique d'HCS et 16 témoins avec des cycles réguliers appariées sur l'âge (9). Deux profils ont pu être individualisés chez les patientes HCS: un groupe de 7 patientes ayant des caractéristiques de pulsativité équivalentes à celles des témoins, en fréquence et en amplitude, et un groupe de 9 patientes ayant une réduction significative de la fréquence et de l'amplitude des pulses. Lorsque l'on cherche en analyse univariée les facteurs influençant les paramètres de la pulsativité entre les deux groupes, l'équilibre hormonal, en particulier les taux de progestérone et 17OHP sont être les déterminants majeurs des anomalies de la pulsativité de la LH observées chez ces patientes. Ces résultats démontrent que la pulsativité de la LH chez la femme présentant une forme classique d'HCS peut être normale, en cas de contrôle correct de la maladie, malgré l'imprégnation androgénique néonatale, ou diminuée, en fréquence et en amplitude, en rapport avec les taux élevés de progestérone et de 17OHprogestérone. En cas de désir de grossesse, le contrôle des taux pré-conceptionnels non seulement de la 17OHprogestérone mais aussi de la progestérone doit donc être strict et représente donc un objectif thérapeutique majeur chez ces patientes [9].

La chirurgie réparatrice des organes génitaux a fait des progrès considérables depuis 30 ans, permettant une amélioration de la fonction sexuelle des patientes. Néanmoins, 2 études ont montré la nécessité d'une reprise chirurgicale chez environ 90 % des femmes pour permettre la possibilité d'utiliser des tampons périodiques ou d'avoir des rapports sexuels. De même, les résultats esthétiques sont parfois jugés mauvais (11,12). Il est donc indispensable d'évaluer à l'âge adulte la génitoplastie des patientes et de recourir à une réintervention si nécessaire. Les protocoles actuels de chirurgie devraient permettre une amélioration des résultats à l'âge adulte.

Différents aspects psychologiques ont été étudiés chez ces femmes dont le cerveau a été exposé à des taux élevés d'androgènes durant la période pré- et néonatale. Il est maintenant bien établi que les femmes ayant une forme classique d'HCS ont une identité sexuelle normale, s'auto identifiant comme femmes. L'orientation sexuelle de ces femmes a été étudiée, mais sans qu'aucune conclusion ne semble pouvoir être définitive, les taux d'hétéro ou d'homosexualité varient grandement en fonction des séries, ce qui reflète probablement des différences de méthodologie de ces études. Il n'existe malheureusement quasiment pas de données sur la qualité de vie de ces femmes à l'âge adulte, ni sur la représentation de leur image corporelle.

Concernant les grossesses, les différentes études sont résumées dans le tableau I. La plus récente [13] concernait 106 femmes dont 23 avaient un désir de grossesse. Sur ces 23 femmes, 21 (91,3 %) ont eu 34 grossesses au total. Par comparaison, ce taux n'est pas différent de celui rapporté pour la population générale (95 %). Les grossesses étaient le plus souvent spontanées, obtenues après un contrôle hormonal rigoureux en début de cycle par l'augmentation des glucocorticoïdes. Néanmoins, si l'on regarde le taux de fertilité (naissances vivantes par femme), il n'est que de 0,25 (26/106) dans la population de femmes HCS *versus* 1,8 dans la population générale ( $p < 0,001$ ). Il semble donc exister

Tableau 1 - Principales études rapportant les taux de grossesse chez les patientes avec une forme classique d'HCS par déficit en 21-hydroxylase.

Référence	FC	Naissances	%	Contrôles	Taux
<b>Mulaikal RM</b>	SW	0/40	<b>0 %</b>		
	SV	14/40	<b>35 %</b>		
<b>Helleday 1993</b>	SW	1/22	<b>5 %</b>	15/22	68 %
	SV				
<b>Kuhnle 1995</b>	SW	2/20	<b>10 %</b>	30/46	65 %
	SV	8/17	<b>47 %</b>		
<b>Premawardhana 1997</b>	SW	3/11	<b>0 %</b>		
	SV	2/5	<b>27 %</b>		
<b>Jaaskelainen 2000</b>	SW	0/9	<b>0 %</b>	Taux de naissance avec distribution égale de l'âge	91 %
	SV	10/20	<b>50 %</b>		
<b>Krone 2001</b>	SW	1/48	<b>2 %</b>		
	SV	21/64	<b>33 %</b>		
<b>Bachelot 2007</b>	SW	0/16	<b>0 %</b>		
	SV	4/11	<b>36 %</b>		
<b>Casteras 2009</b>	SW	8/9	<b>89 %</b>	Population générale	95 %
	SV	13/14	<b>93 %</b>		

FC : forme classique

SW (salt-wasting disease) : avec perte de sel

SV (simple virilizing disease) : forme virilisante pure

un taux de grossesses normal chez les patientes HCS désirant une grossesse mais un taux de fertilité diminué dans cette population. La prise en charge psychologique et gynécologique spécialisée est donc primordiale chez ces patientes.

Lors de la grossesse, le traitement par glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes sera adapté en fonction des symptômes maternels, de l'examen clinique régulier et du ionogramme à la recherche de signes frustrés d'insuffisance surrénalienne avec hypotension orthostatique, nausées, appétence en sel, défaut de prise pondérale [3]. L'accouchement se fait le plus souvent par césarienne du fait de l'antécédent de chirurgie [13].

#### FERTILITÉ CHEZ L'HOMME AVEC UNE FORME CLASSIQUE DE DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

La fertilité des hommes atteints d'HCS était jusqu'à récemment considérée comme normale [14]. Il est maintenant connu qu'elle est altérée chez ces patients qui posent deux types de problèmes : la présence d'une insuffisance gonadotrope chez ceux qui sont peu équilibrés sous traitement [15-19]; l'existence chez ces patients d'inclusions intra-testiculaires de tissu surrénalien.

Ces inclusions surrénaliennes intra-testiculaires sont développées à partir de reliquats de cellules surrénaliennes intra-testiculaires, normalement présentes chez les

nourrissons (*figure 3*) [15]. Dans les séries étudiant systématiquement leur présence chez les patients atteints d'HCS, leur prévalence varie entre 21 et 94 %, en fonction de l'âge de la population étudiée (l'âge de découverte le plus précoce étant 4 ans), et de la méthode de détection (palpation ou échographie). Elles sont le plus souvent à l'origine d'une altération de la spermatogenèse. La fonction testiculaire dans son ensemble est souvent altérée chez ces patients, en particulier en cas de larges inclusions pouvant comprimer les voies excrétrices.

Le traitement de ces inclusions repose sur la majoration du traitement par glucocorticoïdes, avec notamment la possibilité de recourir à l'utilisation de la dexaméthasone, permettant la suppression des taux d'ACTH et ainsi d'espérer l'amélioration de la fonction testiculaire. Malheureusement, certains patients ne répondent pas à ce traitement ou développent des effets indésirables en rapport avec la prescription prolongée de fortes doses de glucocorticoïdes [15]. La chirurgie a été proposée pour ceux qui ne répondaient pas au traitement, mais les résultats de celle-ci sur le plan de la préservation de la fonction endocrine et exocrine du testicule n'ont pas été démontrés [19]. La prévention a donc sa place dans la prise en charge des patients. La réalisation systématique d'une échographie testiculaire chez ces patients est recommandée dès la puberté, afin de dépister les inclusions à un stade très précoce. De même, il semble important de contrôler le spermogramme de ces patients dès qu'il est réalisable, vers le début de l'âge adulte. La question d'une cryopréservation systématique de sperme chez tous les patients ayant une forme classique est actuellement posée et semble être prudente afin de préserver leur fertilité.

### FORME NON CLASSIQUE D'HCS PAR DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

Elle concerne essentiellement les femmes, les hommes atteints d'une forme non classique étant le plus souvent asymptomatiques. Même si les femmes ayant une FNC ne naissent pas avec une anomalie des organes génitaux externes, le déficit partiel en 21-hydroxylase est à l'origine d'un excès de production d'androgènes dans la période post-natale, responsable d'un large spectre de manifestations cliniques variées survenant dans l'enfance ou à l'âge adulte, résumées sur la *figure 2*.

Chez l'adolescente et l'adulte, l'excès d'androgènes va être responsable de manifestations variables. L'hirsutisme est le signe le plus fréquent [3,20]. Il apparaît généralement en période péri pubertaire, alors que les besoins en cortisol augmentent. D'autres signes d'hyperandrogénie comme l'acné et l'alopécie peuvent se rencontrer. Enfin, il peut exister une dysovulation ou une anovulation se traduisant par des irrégularités des cycles, une aménorrhée, ou encore une infertilité [20].

### FERTILITÉ CHEZ LES FEMMES AVEC UNE FORME NON CLASSIQUE DE DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

À côté des signes d'hyperandrogénie et des troubles du cycle, les femmes avec une FNC sont exposées à un risque d'infertilité. Celle-ci est cependant relative puisque dans une étude française récente portant sur une cohorte de 190 femmes atteintes, seules 11 % avaient consulté pour infertilité dont 2,6 % pour infertilité secondaire [21]. Ce taux était comparable aux taux rapportés dans la population générale. L'étude de l'incidence cumulée des grossesses montrait que 67 % des femmes le désirant avaient conçu dans les six premiers mois et que 75,9 % avaient conçu à 1 an. Ces chiffres suggèrent une légère

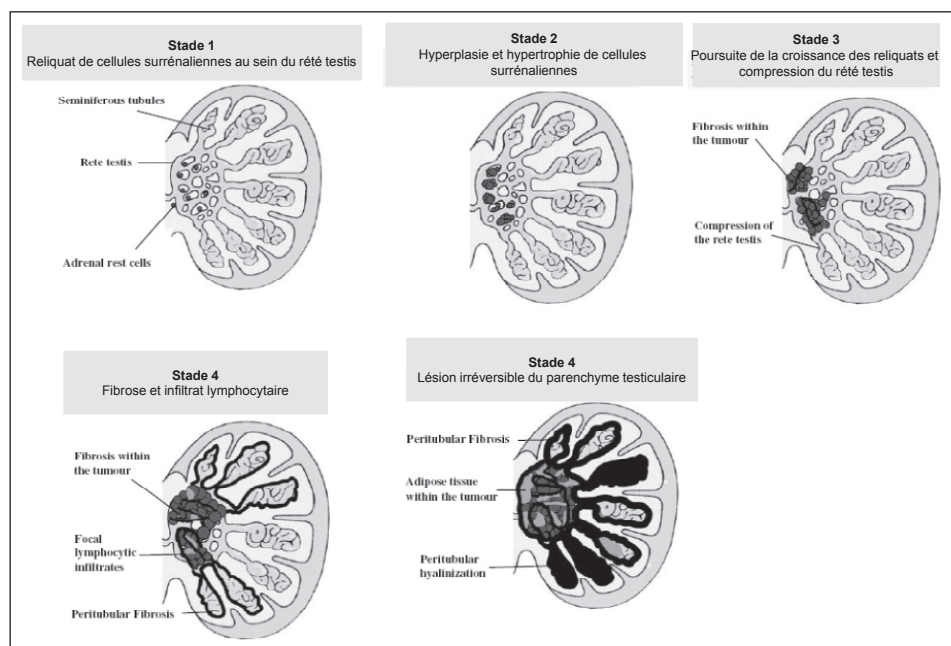


Figure 3 - **Histoire naturelle des inclusions surrénaliennes intra-testiculaires. D'après Claahsen van der Griten et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009.**

diminution de la fécondabilité des femmes atteintes de FNC d'HCS. À cette relative infertilité s'ajoute une augmentation du risque de fausses couches spontanées précoces (FCS) en l'absence de traitement glucocorticoïde, ce qui avait déjà été suggéré dans deux études antérieures [21]. Dans ces trois études, une diminution du nombre de FCS est décrite après le diagnostic et la mise en route d'un traitement par hydrocortisone. Il semble donc possible que ce traitement soit susceptible d'améliorer la fertilité de ces patientes ainsi que le pronostic de leurs grossesses. On peut par conséquent recommander de traiter au préalable par l'hydrocortisone une patiente atteinte de FNC d'HCS souhaitant une grossesse pour tenter d'améliorer la fertilité et éviter le sur-risque de fausse couche précoce spontanée.

Le traitement glucocorticoïde, par un effet de rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et la CRH, réduit la sécrétion des androgènes surrénaliens et de leurs précurseurs. Il permet de normaliser les taux d'androgènes dans environ 90 % des cas et entraîne généralement une amélioration voire une normalisation des cycles menstruels [21]. En cas d'échec, une aide médicale à la procréation peut être proposée.

## DIAGNOSTIC ANTÉNATAL

L'exploration moléculaire des FNC d'HCS est primordiale. Des études réalisées par une équipe française chez environ 800 patientes atteintes de FNC d'HCS ont révélé que près de 60 % d'entre elles portent une lésion sévère sur un allèle, avec donc un risque sur deux de la transmettre à un enfant à naître [3]. Ce pourcentage très élevé a été retrouvé par une autre étude publiée en 2009 [3]. Or la fréquence des hétérozygotes pour une mutation

sévère dans la population générale est estimée à 1/60. Si une lésion sévère est identifiée chez le conjoint, le couple aura un risque majeur (un sur quatre soit 25 %) d'avoir un enfant atteint d'une forme classique grave.

Le risque du couple d'avoir un enfant atteint d'une forme classique, donc d'avoir un fœtus féminin ayant une anomalie des organes génitaux externes à la naissance doit être évalué et recherché avant toute grossesse. En effet, l'hyperproduction de testostérone due à l'accumulation préférentielle de 17OHP en amont du bloc est responsable de la virilisation *in utero* d'un fœtus féminin atteint. Elle débute très tôt et conduit à une virilisation variable qui peut aller jusqu'à la masculinisation complète des organes génitaux externes.

Toute femme chez qui on pose le diagnostic de FNC d'HCS par déficit en 21-hydroxylase doit donc avoir une étude moléculaire du gène codant pour la 21-hydroxylase (*CYP21A2*). Si cette femme est porteuse d'une mutation sévère, elle doit être prévenue du risque d'avoir un enfant atteint d'une forme classique et de la nécessité d'un dépistage de l'hétérozygotie chez son conjoint. Ce dépistage ne repose plus à l'heure actuelle sur des dosages hormonaux mais sur une analyse génétique du gène codant pour *CYP21A2* chez le conjoint. L'étude génétique du conjoint (probabilité théorique de 1/60) doit être programmée bien avant la mise en route d'un projet parental, au mieux dès que le diagnostic de FNC d'HCS est posé chez sa conjointe.

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 8<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA) [22,23]. Ce traitement a pour but d'inhiber la sécrétion d'ACTH et de prévenir l'hyperproduction d'androgènes par le fœtus féminin atteint. La dexaméthasone a été le glucocorticoïde choisi parce qu'elle ne se lie pas à la transcortine, a un bon transfert placentaire, une demi-vie plus longue car non inactivée par la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type II et une action inhibitrice plus marquée que le cortisol lui-même. Des conseils diététiques, un régime pauvre en sel et une surveillance du poids et de la pression artérielle doivent toujours accompagner ce traitement. Cette prescription s'effectue hors du cadre de l'AMM et justifie la centralisation du diagnostic prénatal et la mise en route du traitement prénatal dans les centres de référence et de compétence. 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 [24,25]. Les conséquences à long terme sur le développement cognitif ou sur l'état métabolique sont actuellement très discutées du fait des résultats contradictoires des études de suivi des enfants traités tout ou partie de la grossesse par dexaméthasone [24,25]. Certains pays ont suspendu cette prescription en attendant les résultats d'études menées à long terme de grande envergure. Si le fœtus est masculin, il faudra discuter une amniocentèse à 16 SA (analyse moléculaire du gène *CYP21A2*) pour faciliter la prise en charge néonatale en cas de nourrisson atteint. Ceci n'est réalisable que s'il existe un véritable réseau et une collaboration entre les médecins, le couple et les biologistes spécialisés.

## CONCLUSION

En conclusion, les patients présentant une forme classique d'HCS ont une fertilité altérée, nécessitant une prise en charge précoce multidisciplinaire. Chez la femme, en cas de désir de grossesse, le contrôle des taux pré-conceptionnels non seulement de la 17OHP





## BIBLIOGRAPHIE

- [1] White P.C., P.W. Speiser. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; **21** : 245-291. - [2] Merke DP, SR Bornstein. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; **365**: 2125-36. - [3] Young J, V Tardy, AB de la Perrière et al. French Society of Endocrinology. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; **71**: 14-18. - [4] Ogilvie CM, NS Crouch, G Rumsby et al. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **64**: 2-11. - [5] Gastaud F, C Bouvattier, L Duranteau et al. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 1391-1396. - [6] Mulaikal RM, CJ Migeon, JA Rock. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987; **316**: 178-182. - [7] Premawardhana LD, IA Hughes, GF Read et al. Long term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 327-332. - [8] Bachelot A, G Plu-Bureau, E Thibaud et al. Long-term Outcome of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res* 2007; **67**: 268-276. - [9] Bachelot A, Z Chakhtoura, G Plu-Bureau, et al Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2012; **167**: 499-505. - [10] A Belgorosky, S Chahin, MA Rivarola. Elevation of serum luteinizing hormone levels during hydrocortisone treatment in infant girls with 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatrica* 1996; **10**: 1172-1175. - [11] Alizai NK, DF Thomas, RJ Lilford et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* 1999; **161**: 1588-1591. - [12] Creighton SM, CL Minto, SJ Steele. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet* 2001; **358**: 124-125. - [13] Casteràs A, P De Silva, G Rumsby et al. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **70**: 833-837. - [14] Urban MD, PA Lee, CJ Migeon. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1978; **299**: 1392-1396. - [15] Claahsen-van der Grinten HL, BJ Otten, MM Stikkelbroeck, et al Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; **23**: 209-220. - [16] N Reisch, L Flade, M Scherr, et al High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 1665-1670. - [17] Aycan Z, VN Bas, S Cetinkaya et al Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; **78**: 667-672. - [18] Falhammar H, HF Nyström, U Ekström et al Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**: 441-449. - [19] Claahsen-van der Grinten HL, BJ Otten, S Takahashi et al 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; **92**: 612-615. - [20] Bidet M, C Bellanné-Chantelot, MB Galand-Portier et al Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; **95**: 1182-1190. - [21] Bidet M, C Bellanné-Chantelot, MB Galand-Portier et al 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. - [22] Forest M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: European experience in 223 pregnancies at risk. *Pediatric Res* 1993; **33**: S3. - [23] Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99**: 1180-8. - [24] New MI, A Carlson, J Obeid et al Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5651-5657. - [25] Fernández-Balsells MM, K Muthusamy, G Smushkin et al Prenatal Dexamethasone Use for the Prevention of Virilization in Pregnancies at Risk for Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A Systematic Review And Meta-Analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **73**: 436-444.