



HCS CHEZ LES FEMMES: FERTILITÉ, GROSSESSE & TRAITEMENT PRÉNATAL

MARIE-LOU TARDIF, MD, FRCPC

MIGO CHUSJ

19 SEPTEMBRE 2019

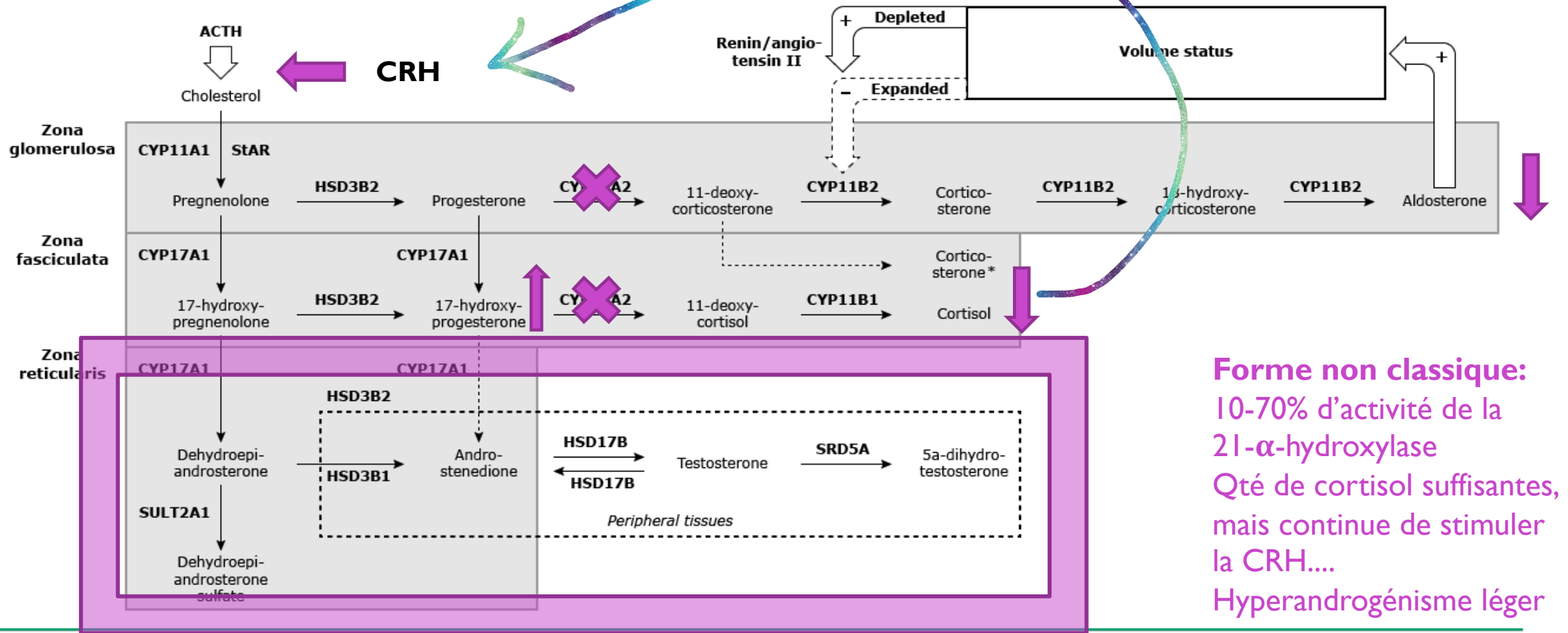


PLAN

- Physiopatho HCS
- Phénotypes
- Corrélation génotype-phénotype
- Manifestations de chaque phénotype
- Traitement général
- Fertilité et traitement en G
- Conseils génétiques, dépistage prénatal et traitement prénatal

HCS = déficit en 21- α -hydroxylase

Normal adrenal steroidogenesis



Forme non classique:
 10-70% d'activité de la 21- α -hydroxylase
 Qté de cortisol suffisantes, mais continue de stimuler la CRH...
 Hyperandrogénisme léger

ACTH: corticotropin.

* The CYP11B1 enzyme also converts 11-deoxycorticosterone to corticosterone in the zona fasciculata, but this is ordinarily a minor pathway compared with cortisol formation, except in 17-hydroxylase deficiency when corticosterone becomes the dominant glucocorticoid.

CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

Classique

- **Avec perte en sel: 75%**
 - 2 mutations sévères
 - Absence totale d'activité enzymatique (0-2%): absence d'aldostérone et de cortisol et hyperandrogénisme marqué
- **Avec virilisation seule: 25%**
 - 2 mutations intermédiaires ou sévères mais impossible à différencier du « avec perte en sel »
 - Minime activité enzymatique (2-5%) qui maintient un certain niveau d'aldostérone et cortisol mais hyperandrogénisme marqué


Non Classique

- 1 mutation légère et 1 mutation sévère (environ le 2/3) OU 2 mutations légères (1/3)
- Activité enzymatique entre 10 et 70% donc niveaux généralement suffisants d'aldostérone et de cortisol mais hyperandrogénisme léger

*** Porteurs (C ou NC) ASX
malgré possibles anomalies
biochimiques

★ CORRÉLATION IMPARFAITE...

- Mutation du gène CYP21A2 (90-95%) qui encode la 21- α -hydroxylase mais autres enzymes possibles
- Maladie autosomale récessive... plutôt CODOMINANCE
 - Similaire aux β -thallasémie
 - Allèles à sévérité variable
 - 300 mutations différentes associées à une perte fonctionnelle du 21- α -hydroxylase à différents degrés
- Autres gènes influençant les manifestations cliniques, ex: pseudogène adjacent CYP21A1P

 Nous ne pouvons pas afficher l'image.

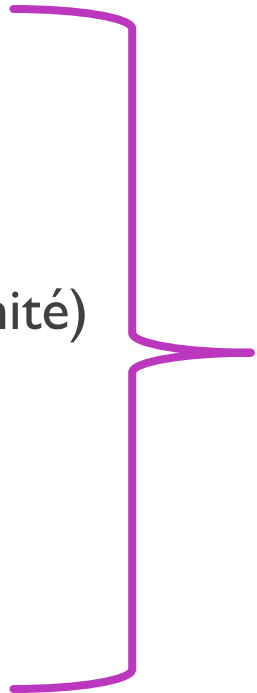
HCS: PRÉVALENCE

Classique

- Maladie (varie selon le dépistage systématique néonatal) : 1: 14 000 à 1:18 000
 - Même 1: 42 000 chez les afro-américains
- Porteur : 1:60

Non-classique

- Maladie (10-70% d'activité enzymatique) :
 - Caucasiens: 1: 1000 à 1: 200 (1:50 à 1:100 si cosanguinité)
 - Juifs ashkénaze: 1:27 (~3-4%)
 - Hispanophones: 1:53 , Yugoslaves: 1:62
- Porteur : 1: 25 à 1:10 globalement



Forme non-classique:
Maladie autosomale
récessive la plus
fréquente mondialement

PHÉNOTYPE PERTE EN SEL

- PQDNS: mesure de la 17-OH-P sur spot sanguin
 - très S., bcp de faux +
 - Dx formel: questionnaire, examen physique, écho du pelvis et des surrénales et cortrosyn
 - Sauve des vies + permet prise en charge avant croissance
- Déficit en cortisol et aldostérone: crise surrénalienne < 2 sem de vie
- Génitalité ambiguë chez les 🧑
- Virilisation post-natale progressive chez les 🧑 & 🧑 avec pubarche prématurée
- Croissance rapide, puberté précoce, fermeture prématurée des épiphyses et petite taille.
- 20-75% d'infertilité
- + de syndrome métabolique (en lien avec la maladie ou Cushing?), ↑ homo/bisexualité chez les 🧑
- Association: 5-10% Ehler-Danlos Hypermobile (TNXB)... & Tumeurs testiculaires surrénaliennes



PHÉNOTYPE VIRILISATION SEULE

- ~ Idem, sauf niveaux d'aldostérone « N » donc pas d'I. Surr... mais déficit relatif donc tx enfance flornief
- Virilisation précoce & hyperandrogénisme vers 2-4 ans: pubarche, poussée de croissance, acné, séborrhée, odeur corporelle adulte, musculature ↑
- Hirsutisme chez la 🧑 : excès de pilosité sur des zones habituellement imberbes
- Petite taille finale
- Difficile à distinguer de la forme non classique: continuum de sévérité selon le % d'activité de la 21-alpha-hydroxylase



Hirsutisme : hyperplasie congénitale des surrénales

PHÉNOTYPE NON-CLASSIQUE



- Hétérogène +++ 2^e Variabilité allélique et autres gènes influants
- Âge de présentation: 11% <10 ans, 80% entre 10 et 40 ans
- Manifestations découlant de l'hyperandrogénisme
- Plus largement asx chez les hommes
- Cohortes hyperandrogéniques: HCS dans ~ 4-5% (dx, autres causes: SOPK, hyperPRL, HypoT4, hyperandrogénisme idiopathique, tumeur sécrétant des androgènes, hirsutisme idiopathique)

Période néonatale:

- ASX – la génitalité est NORMALE

PHÉNOTYPE NON-CLASSIQUE (SUITE)

Enfance :

- 1^{er} sx: **pubarche prématurée (PP)**
 - dans 88 à 92% des cas diagnostiqués à l'enfance
 - au total seulement 10-11% des cas
 - PP: < 8 ans  et < 9 ans 
 - 1 cas à 6 mois de vie!
- ET Puberté précoce... Via aromatisation des androgènes → activation de l'axe gonadique
- Hirsutisme
- Acné
- Croissance rapide, âge osseux avancé, fermeture rapide des épiphyses et donc taille finale réduite
- RARE: Adhésion labiale, poils péri-anaux, clitoromégalie et raucité de la voix.

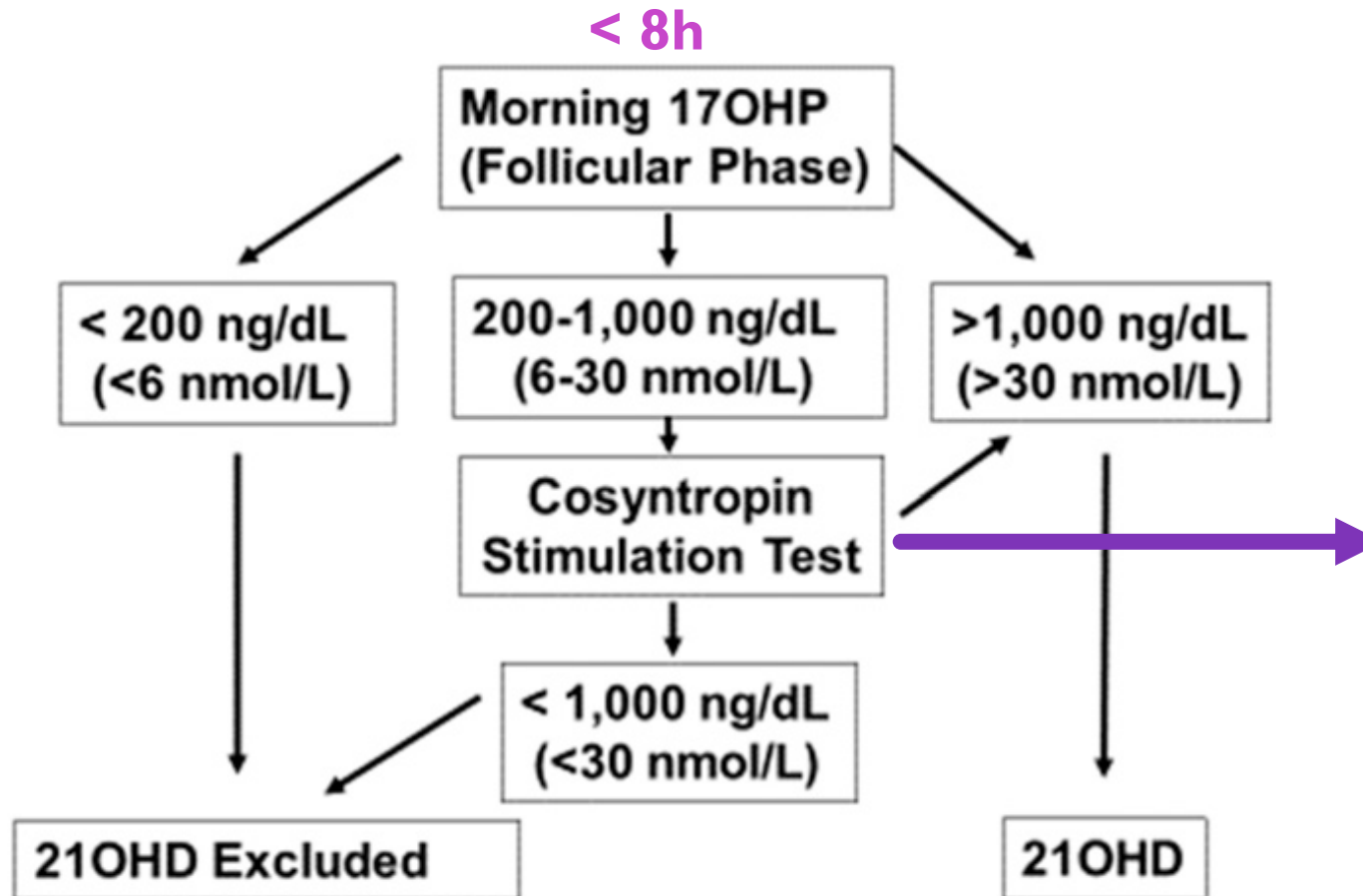
PHÉNOTYPE NON-CLASSIQUE (SUITE)

Adolescence et âge adulte - Femmes

- Hirsutisme: 59-96% (↑ avec l'âge)
- Acné 33%
- Alopécie androgénique 6 à 19% (↑ avec l'âge)
- Oligoménorrhée ~ 55%
- Aménorrhée/anovulation/infertilité : 8 à 12%
- Remplissent la définition de Rotterdam du SOPK (2/3: oligo-anovulation, hyperandrogénisme, o. polykystiques)
 - Carmina 2006: 41 cas d'HCSNC: 41% ↑ de la taille des ovaires ~ 77% ovaires polykystiques
 - Mais généralement HCS: – obèses, + jeunes, + hirsutes et testo/17OHP + élevée que les SOPK
- Taille + petite, IMC ↑ et résistance à l'insuline... mais moins que les SOPK
- Ψsocial: + masculinisation, + orientation homosexuelle/bisexuelle, stress social en lien avec les sx hyperandrogénisme

DIAGNOSTIC HCS NON CLASSIQUE

J Clin Endocrinol Metab, November 2018, 103(11):4043–4088




ACTH 250mcg IV
17OHP: 0, 30 & 60 min
Pour I.S.: Cortisol & ACTH
0-30-60 min
Dx si peak < 500 nmol/L
malgré ACTH > 66 pmol/L

CONTROVERSE : POSSIBILITÉ D'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE RELATIVE AVEC PHÉNOTYPE **NON CLASSIQUE???**

- OUI chez les patients traités aux glucocorticoïdes. exogènes !
- Chez les non traités : Articles discordants à ce sujet... disons oui
- Livadas & Bothou 2019: Tous doivent être évalués avec un Cortrosyn (ACTH 250mcg)
 - « Près du 1/3 échouent le test »
 - Étude de 2011 ayant testé 8 cas, 3 échouent le test (peak de cortisol stimulé < 500 nmol/L)
 - Glucocorticoïdes en période de stress ou si hyperthyroïdie ou ↑ lévothyroxine
- European Society 2018:
 - Tx recommandé en période de stress si peak de cortisol simulé < 400-500 nmol/L ou si insuffisance surrénalienne iatrogénique
- Uptodate (sept 2019): Les HCS non classique ne nécessitent pas de doses de stéroïdes en période de stress.

HCS ~ BUTS DU TRAITEMENT:

- Classiques:
 - corriger l'insuffisance surrénalienne... ce qui devrait couvrir les autres objectifs
 - corriger l'ambiguïté sexuelle s'il y a lieu
- Récupérer son plein potentiel de taille
- Soulager les sx d'hyperandrogénisme
- Rétablir la fertilité
- En grossesse:
 - Traitement de l'insuffisance surrénalienne chez les cas classiques (et si stress chez NC)
 - Dépistage génétique préconception + tx prénatal dans le but de prévenir la virilisation des organes sexuels chez le fœtus  atteint d'un phénotype classique...

TRAITEMENT DES CAS CLASSIQUES

- **Traiter l'insuffisance surrénalienne adulte**
 - HC: 1/2 à 2/3 le matin (peak circadien cortisol de 6h à 8h) et le reste pm
 - Vs stéroïdes longue action VS Nouvelles molécules à libération prolongée... & approches non glucocorticoïdes
 - Fludrocortisone et sel pour tous chez enfants, parfois chez les adultes
 - Optimiser Tx mais attention au Cushing : clinique & viser 17OHP et Androsténédione LSN
 - Doses de stress + à domicile (po ou IM) + Id
- **Ambiguïté sexuelle: corrections chirurgicales**
 - Clitoroplastie, vaginoplastie et labioplastie
 - Amélioration des méthodes chirurgicales +++
 - Timing demeure un débat

Table 3. Maintenance Therapy Suggested in Fully Grown Patients

Type of Long-Acting Corticosteroid	Suggested Dose (mg/d)	Daily Doses
HC	15–25	2–3
Prednisone	5–7.5	2
Prednisolone ^a	4–6	2
Methylprednisolone	4–6	2
Dex ^a	0.25–0.5	1
Fludrocortisone	0.05–0.2	1–2

^aSuspension or elixir may permit improved dose titration for these drugs.

TX CHEZ L'ENFANT : RÉCUPÉRER SON POTENTIEL DE TAILLE (VIRILISATION SEULE ET NC)

Thérapie de remplacement aux glucocorticoïdes

- Doses physiologiques →→ ↓ stimulation de l'axe CRH-ACTH →→ ↓ production d'androgènes responsable de la fermeture précoce des épiphyses
- Hydrocortisone: choix #1
 - ∅ Pred (santé osseuse + profil lipidique) et ∅ Dexaméthasone (Rs à l'insuline)
 - Reste à confirmer. Dexaméthasone et prednisone + efficaces?
 - Désavantage: doses Q fragmentées (demi-vie: 90 minutes)
- Efficace si :
 - débuté 1 an avant le début de la puberté (peu après le dx de pubarche prématuré)
 - âge osseux < 9 ans

+/- Analogues de la GnRH pour freiner la stimulation de l'axe gonadique qui mène à la puberté précoce

TRANSITION DU TRAITEMENT DE STÉROÏDES DE L'ENFANCE VERS L'ADOLESCENCE OU L'ÂGE ADULTE

- Continuer ad 2 ans post ménarche et preuve de CMR
- Garder:
 - si sx d'hyperandrogénisme sévère
 - Considérer ↑ **les doses** (↓ $1/2$ vie à l'adolescence)
- Sinon **arrêter** et réévaluer périodiquement le besoin

SOULAGER LES SX D'HYPERANDROGÉNISME

- **COC*** x 6-12 mois:
 - oestradiol ↑ SHBG (↓ testo libre) et ↓ androgènes ovariens & surrénaliens
 - progestatif anti-androgène: drospirenone (Yasmine, Yas, Zamine, Zarah) ou cyprotérone (Diane-35)
- Ajout **d'anti-androgènes***: spironolactone, cyprotérone (Androcur) finastéride (Proscar)
- Tx cosmétiques: Laser, épilation

■ **Glucocorticoïdes**

- COC ou antiandrogènes non tolérés ou inefficaces
- Phénotype classique virilisation seule
- Désir de fertilité: prochaine diapo
- Résolution: tr menstruels et acné: 3 mois – vs 30 mois pour l'hirsutisme!
- Stéroïdes longue action = meilleur pour le traitement de l'hyperandrogénisme.
- Prednisone 5mg ou Décadron 0.25mg.... VS autres références parlent de doses supra-physiologiques.

*Options possibles en ajout aux GC chez les classiques, SAUF spironolactone

FERTILITÉ CHEZ LES CAS CLASSIQUES

- Historiquement ↓ de la fertilité
 - ↓ désir de conception (non-satisfaction, couples homosexuels, crainte de transmission)
 - malformation des OGE/ séquelles de reconstruction (vraiment moindre de nos jours)
 - Raison majeure: effet de l'hyeprandrogénisme avec hirsutisme et cycles anovulatoires sur des problèmes de compliance
- Si traitement adéquat: taux de G similaire à la population générale (Lancet 2017)
89% (perte en sel) et 93% (virilisation seule) vs 95% pop gén UK
- ↑ AS (tr. implantatoires)
- **Si CM irréguliers**, ajuster tx avec GC pour N hormones sexuelles.
- **Si infertilité:**
 - progestérone matinale folliculaire < 2nmol/L → nécessite parfois dose de GC HS
 - Évaluation par des fertilistes, et pas de CI aux tx usuels

FERTILITÉ CHEZ LES NON CLASSIQUES

- La plupart tombent enceinte sans savoir leur diagnostic
- Liveda 2019: Slmt 8-12% d'infertilité dû à des cycles anovulatoires
- VS European Society 2018:
 - 23-42% ont besoin de GC pour tomber enceinte!!
 - Taux + élevé de FC: 25% non traité vs 6% traité
 - Indication de traitement avec GC pour N hormones sexuelles et rétablir axe gonadotrope (ovulation), PUIS poursuivre le tx une fois enceinte pour maintenir la G
 - Combien de temps?? Fin 1^{er} T?
 - VS ↑ 20-25mg/d au début de la G!
 - Si pas besoin de tx pour tomber enceinte, pas de nécessité en G

TX DE L'HCS EN GROSSESSE

- Corticos désactivés par la 11 β -HSD2 placentaire: HC, Pred
- Classiques: \uparrow des doses au 3^e T, 20-40% (\uparrow CBG et \downarrow cortisol libre).... vs \uparrow 1^{er} T ???
 - Pour les NC traités pour fertilité??? Idem?
- Inutile de doser les hormones pour se guider \rightarrow clinique & paraclinique surtout (sx, TA orthostatique, Na⁺, K⁺) = ES 2018 + uptodate
 - VS autres sources: Viser androsténédione et testostérone LSN
- Même si la suppression androgénique maternelle n'est pas parfaite, l'aromatase placentaire protège le foetus
- Doses de stress à la naissance – y compris pour les NC si peak cortisol < 500 nmol
- Classiques: Souvent césarienne vu élasticité vaginale inadéquate et pelvis androïde

FERTILITÉ & GROSSESSE, CLASSIQUES & NON CLASSIQUES

PRÉVENIR LA VIRILISATION DES ORGANES SEXUELS CHEZ LE FŒTUS  ATTEINT D'UN PHÉNOTYPE CLASSIQUE...

⇒ NÉCESSITE ABSOLUMENT DES TESTS GÉNÉTIQUES
PRÉCONCEPTION

PRÉVENIR LA VIRILISATION DES ORGANES SEXUELS CHEZ FEOTUS CLASSIQUE

SI CONJOINTE CLASSIQUE, TOUJOURS TESTER LE CONJOINT

Phénotype mère	Génotype mère	Génotype père asx	Risque foetal	Actions
Classique avec perte en sel ou Classique avec virilisation seule	Peu importe si sévère/sévère ou sévère/inter ou inter/inter	sévère/sain	1/2 d'être classique 1/4 d'être classique fille	Δ glucocorticoïde pour décadron ad confirmation sexe/dx
		léger/sain	1/2 d'être non-classique 1/2 d'être porteur sain classique	Poursuivre tx usuel maternel
		INCONNU donc 1/60 d'être porteur classique	1/120 d'être classique 1/240 d'être classique fille (possibilité de NC ou porteur)	Décadron non recommandé ? Souvent trop tard. Poursuivre tx usuel maternel
		sain/sain	100% porteur sain classique	Poursuivre tx usuel maternel

SI CONJOINTE NON-CLASSIQUE, CONDUITE SELON SON GÉNOTYPE

Phénotype mère	Génotype mère	Génotype père asx	Risque foetal	Actions
Non Classique	léger/léger	NON NÉCESSAIRE	possibilité d'être non-classique ou porteur sain de non classique	Aucune
	léger/sévère ou léger/intermédiaire	sévère/sain	$\frac{1}{4}$ d'être classique $\frac{1}{8}$ d'être classique fille $\frac{1}{4}$ d'être non-classique $\frac{1}{4}$ d'être porteur sain classique $\frac{1}{4}$ d'être porteur sain non classique	Traitement avec décadron ad confirmation sexe/dx prénatal
		léger/sain	$\frac{1}{2}$ d'être non classique $\frac{1}{4}$ d'être porteur sain classique $\frac{1}{4}$ d'être porteur sain non classique	Aucune
		sain/sain	$\frac{1}{2}$ d'être porteur sain classique $\frac{1}{2}$ d'être porteur sain non-classique	Aucune
		INCONNU donc $\frac{1}{60}$ d'être porteur classique (sain/sévère)	$\frac{1}{240}$ d'être classique $\frac{1}{480}$ d'être classique fille	?Non recommandé Souvent trop tard

SI CONJOINTE NON-CLASSIQUE ET GÉNOTYPE INCONNU
SI CONJOINT ASX ET GÉNOTYPE INCONNU
MADAME EST DÉJÀ ENCEINTE...

- conjointe non-classique: $2/3$ d'avoir une mutation sévère*, $1/2$ de la donner
- conjoint sain: $1/60$ d'avoir une mutation sévère, $1/2$ de la donner
- fœtus: $2/3 \times 1/2 \times 1/60 \times 1/2 = 1/360$ d'avoir une HCS classique et **$1/720$ d'être une fille classique...**

TRAITEMENT NON RECOMMANDÉ

EN PLUS SOUVENT TROP TARD




* Certaines références estiment à $1/2$ la chance d'avoir une mutation sévère chez les non classiques. On serait donc à $1/480$ d'avoir une HCS classique et $1/960$ d'être une fille classique.

PARENTS PLUTÔT ASX DONC GÉNOTYPE INCONNU... MAIS ONT DÉJÀ UN ENFANT AVEC FORME CLASSIQUE!

- Conjointe: porteur mutation intermédiaire ou sévère
- Conjoint: porteur mutation intermédiaire ou sévère
- Prochain foetus: $\frac{1}{4}$ d'être classique, **$\frac{1}{8}$ d'être classique fille**

TRAITEMENT RECOMMANDÉ

PRÉVENIR LA VIRILISATION DES ORGANES SEXUELS CHEZ FEOTUS CLASSIQUE

- Chez qui? :
 - Mère classique et père porteur d'une mutation sévère (ou l'opposé!)
 - Mère non-classique mais porteur d'une mutation sévère et conjoint aussi
 - Ont déjà un enfant atteint de forme classique
- Quoi? Dexaméthasone 20 mcg/kg/d en 2 ou 3 doses: max 0.5 TID
- Quand?
 - AVANT la 8^e semaine de G (aménorrhée) ou 6^e semaine post-conception
 - Les OGE se différencient entre la 6^e et 12^e sem post-conception donc 8^e à 14^e sem de G (aménorrhée)
 - Dès le dx de G si prise en charge planifiée
- Jusqu'à?
 - Ce qu'on prouve que le feotus est un , ou un feotus  non affecté
 - La fin de la G si feotus  affecté



☆☆☆ ATTENTION sevrage progressif ensuite ou retour aux doses physiologiques ☆☆☆

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

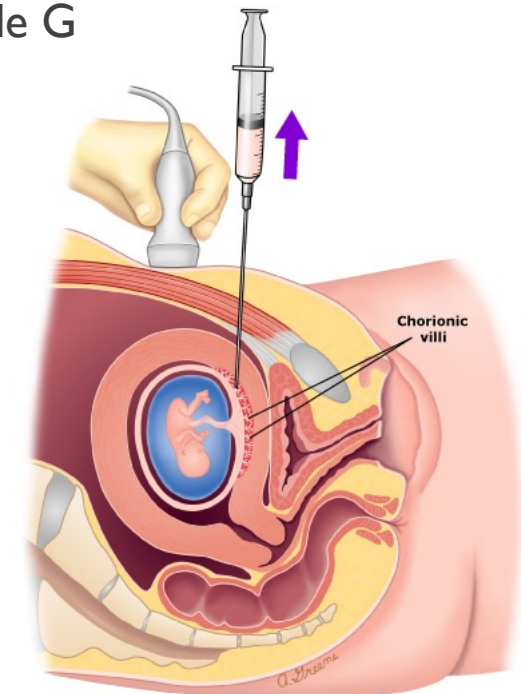
NIPT – ADN foetal circulant



Choriocentèse

- Obtention de l'ADN foetal dans la circulation maternelle en provenances des ϕ chorioniques en dégénérescence.
- Aussi tôt que 6 semaines d'aménorrhée / 4 sem post-conception
 - ~pour détermination du  via présence du SRY
 - Différent du caryotype: valide > 10 semaines
 - 99-100% de s. & sp à cet effet
 - Institut Paster Cerba (France): délai 2-3 sem
- Potentiel d'éviter un tx non nécessaire aux 

- Obtention du chorion par ponction TA ou TC
- Entre la 10^e et 14^e semaine de G
- But: déterminer le sexe ET le génotypage foetal
- 2% de pertes fœtales ...vs <1%
- Saignement, hémorragie fœto-maternelle, membres courts, RPPM, infection



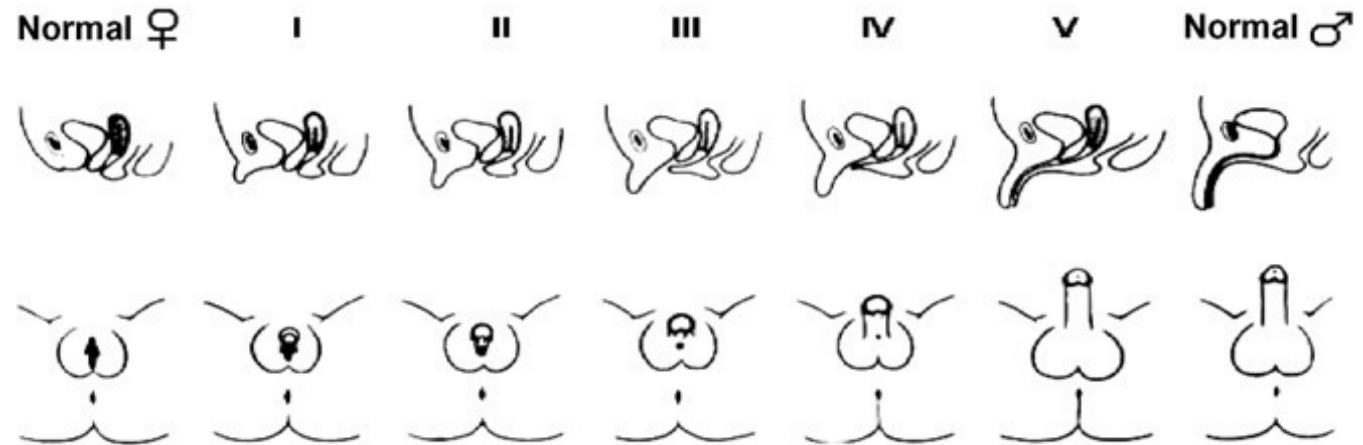
MAIS... GÉNOTYPAGE SUR L'ADN FŒTAL POSSIBLE??? À VENIR

- Permettrait d'infirmier un diagnostic très tôt et éviter un traitement prénatal non nécessaire.
- Techniquement difficile +++:
 - Rôle du pseudogène adjacent CYP21A1P dans l'expression génique.
 - Nécessite les haplotypes exacts des parents.
 - Détection de l'allèle hérité par le père possible, mais l'allèle hérité par la mère est confondu aux allèles maternels: nécessité de démontrer un excès de 2% entre les 2 allèles maternels différents
 - Nécessite une multiplication allélique en profondeur (difficile et cher)
- En évolution rapide
- Permettrait le génotypage aussi tôt que la 8^e semaine de G (avant le début du tx)

« LES PARTISANS »

- La rationnelle du traitement :
 - Éviter la génitoplastie: amène 25-30% de complications... probablement moins?
 - dysfonction urinaire & sexuelle
 - strictures, fibrose récurrentes, fistules et séparation de plaie.
 - Minimiser la mauvaise assignation du genre à la naissance
 - Éviter traumatisme psychologique à l'enfant et aux parents
- Utilisé depuis > 30 ans sans effet néfaste majeur, traitement relativement bénin
- Succès: 2 prochaines diapos
- Potentiel de minimiser la « masculinisation » du comportement/agressivité en bas âge

STADES DE PRADER POUR L'AMBIGUÏTÉ GÉNITALE



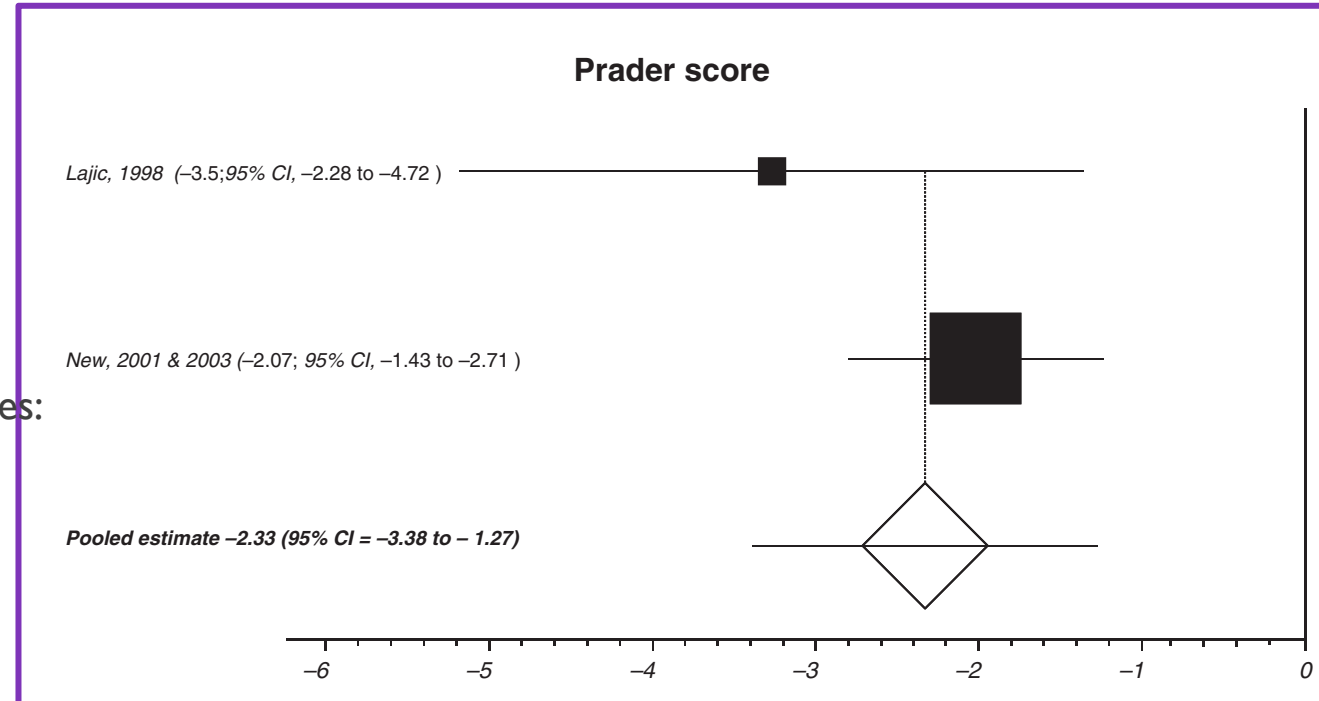
(Courtesy of Andrea Prader. Reprinted from *Helvetica Paediatrica Acta*.)

- **Stage I:** clitoromegaly without labial fusion
- **Stage II:** clitoromegaly and posterior labial fusion
- **Stage III:** greater degree of clitoromegaly, single perineal urogenital orifice, and almost complete labial fusion
- **Stage IV:** increasingly phallic clitoris, urethra-like urogenital sinus at base of clitoris, and complete labial fusion
- **Stage V:** penile clitoris, urethral meatus at tip of phallus, and scrotum-like labia (appear like males without palpable gonads)

SUCCÈS SUR LA VIRILISATION

Méta-analyse 2010: Lajic et New



- **Forrest et al, 1993** : 8 feotus ♀ ♂ atteintes traitées:
 - 4 avec succès complet (aucune virilisation) –tous tx <7 semaines
 - 2 avec virilisation partielle, mais ouverture séparée de l'urètre et du vagin: bon prx
- **Lajic et al, 1998** : 5 feotus ♀ ♂ atteintes traitées:
 - 2 sans aucune virilisation
 - 3 avec virilisation < grande soeur non traitée
- **New et al, 2001 & 2003** : 27 feotus ♀ ♂ atteintes traitées:
 - 11 avec succès complet + 13 avec virilisation moindre que les non traités: Prader score 1.7 vs 3.7
 - <9 sem, tx complet vs incomplet: Prader 1.04 vs 3.0
- **Tardy-G et al, 2014** : 17 feotus ♀ ♂ atteintes traitées
 - 12 avec succès complet: toutes <6 sem PC et 1 à 6.4 sem
 - 5 avec virilisation: 3 ont débuté à 7, 8 et 13 semaines
 - 5 traitées > 6 sem PC: 4 avec virilisation
 - Test SRY a prévenu un traitement futile chez 68% des foetus masculins









RAISONS SOULEVÉS POUR LES ÉCHECS


- Initiation tardive $\Rightarrow\Rightarrow\Rightarrow$ Ne pas débiter si 9^e semaine d'aménorrhée amorcée.
- Dose totale insuffisante pour supprimer l'ACTH foetal
- Dose donnée die seulement
- Non compliance
- Effets 2^e maternels nécessitant ↓ ou arrêt précoce du traitement

VS LES « OPPOSANTS »...

- NNT 8 ~ 7 feotus traités sans bénéfice: 4 , 3  (1 saine & 2 porteurs)
- **Études animales :**
 - Fente palatine (reprotox.org)
 - À 100mcg/kg/d petit poids, tr. rein-pancréas-thyroïde, développement du cerveau (dont anxiété)
- **Études humaines:**
 - 1^{er} T: Fente palatine: autres stéroïdes. Association moins claire dans le temps. Pas de AS et autres malfos
 - 3^e T (maturation pm, thrombopénie néonatale, bloc cardiaque HCS): Petit poids de naissance, mais biais +++, B>>R
- Effets **neurodéveloppementaux**: prochaine diapo - controversés
- 20 mcg/kg/d =
 - 6x \oplus que la production maternelle usuelle
 - hypertension, rétention hydrosodée, diabète, gain de poids, insomnie, Δ d'humeur
 - & le 1/3 ne voudrait pas recommencer !!! (Lajic et al. 2013)
 - Passage placentaire donc 60x \oplus que exposition fœtale usuelle

CONTROVERSE –NEURODÉVELOPPEMENT

- **Wallensteen, Karlsson, Lajic et al, 2018:** Feotus non atteints, tx médian 6 semaines
 - Enfance 7 à 17 ans (n=34):
 - troubles de la fonction exécutive (mémoire de travail, impulsivité), plus marqué chez les 
 - ➔ Améliorés à l'âge adulte.
 - Scores + bas d'intelligence verbale et non verbale chez les 
 - Aucune différence dans les comportements sociaux (tempérament, anxiété)
 - Adulte (n=23): Cognition, anxiété, dépression et traits autistiques: aucune différence
- **Maryniak et al, 2014:** effets négatifs chez les  non atteintes, mais positifs chez les  atteintes
- **Meyer Bahlburg et al, 2012:** L'inverse
 - Aucun effet chez les enfants non atteints (courte exposition)
 - Effets négatifs chez les  atteintes (tx ad terme) pour la vitesse des processus de cognition (vs  atteintes non traitées).
- Pleins d' autres études démontrant des effets néfastes ou non...

 Nous ne pouvons pas afficher l'image.

PHYSIOLOGIQUEMENT PLAUSIBLE!

L'exposition aux GC (exogène ou stress) affecte plusieurs systèmes

Amygdales, hippocampe, cortex préfrontal:

- Zones importantes pour la fonction exécutive, la régulation émotionnelle et la mémoire
- Plusieurs récepteurs MR et GR à de hauts niveaux
- Vulnérables à aux hautes doses de GC
- Littérature TRÈS mitigée

TRAITEMENT: DANS LE CADRE D'UNE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE (ENDOCRINE SOCIETY 2018, SIMPSON 2019)

- Protocole clair
- Inclut une détermination précoce du sexe via NIPT: pour ÉVITER de traiter inutilement les fœtus masculins
- Dans des centres qui peuvent recruter suffisamment de patients et de données à long terme
- Incertitude des impacts à long terme de hautes doses de stéroïdes
- Issues éthiques à traiter des fœtus potentiellement sains
- Le traitement prénatal ne change pas que la probabilité de souffrir d'une forme classique est haute, et demeure la même
- Le traitement prénatal ne change pas le besoin de glucocorticoïdes à vie.



EUROPEAN SOCIETY 2018

- « Therefore, in validating earlier expert opinion, this writing committee placed a higher value on preventing unnecessary prenatal exposure of the fetus and mother to Dex and avoiding potential harms associated with this exposure than on minimizing the emotional toll of atypical external genital development on parents and patients. »

AUTRES RÉFLEXIONS SUR LE DÉPISTAGE PRÉNATAL...

- Même sans traitement désiré... Dx prénatal via choriocentèse pour:
 - mieux préparer sa prise en charge néonatale???
 - Mais dépistage à la naissance...
 - 2 mutations graves ne prédisent pas la crise surrénalienne... pourrait être phénotype virilisation seule
 - IMG? Non éthique car tx efficace disponible et peu coûteux
- Dépistage préimplantatoire (avec FIV) – encouragé par le European Society
 - Peut-être une solution (outre le dx précoce par NIPT) aux doutes sur l'effet des stéroïdes sur le développement neuronal, en ne sélectionnant que les embryons sains

VOTRE EXPÉRIENCE?

RÉFÉRENCES À VENIR...



RÉFÉRENCES

- Joe Leigh Simpson, M.D.a and Svetlana Rechitsky, Ph.D.b,c Fertil Steril! 2019;111:21–3
- <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/documents/congenital-adrenal-hyperplasia-21/>

RAPPEL:
STADES DE
TANNER DE LA
PUBERTÉ

	Femme			Homme	
I					mL 3 cm <2,5
II					4 2,5-3,2
III					10 3,6
IV					16 4,1-4,5
V					25 >4,5

