

PRISE EN CHARGE PRENATALE DES GROSSESSES A RISQUE DE FORME CLASSIQUE DE DEFICIT EN 21-HYDROXYLASE (OU EN 11-HYDROXYLASE)

Cette notice d'information est destinée aux cliniciens en charge d'une grossesse à risque de forme classique d'Hyperplasies Congénitales des Surrénales et permet de délivrer l'information aux futurs parents. Seul le déficit en 21-Hydroxylase sera traité, étant concerné dans la grande majorité des cas, mais la même prise en charge s'applique au déficit rare en 11-Hydroxylase.

L'étude moléculaire du gène *CYP21A2* doit être idéalement réalisée en amont de la grossesse, chez le cas index et chez ses parents **ainsi qu'un conseil génétique adapté afin d'en optimiser la prise en charge**. Le laboratoire en charge du diagnostic prénatal moléculaire s'assure en amont que de l'ADN du cas index si existant et des parents est en banque pour la bonne réalisation du diagnostic prénatal.

Les informations relatives à la prise en charge prénatale (notamment les modalités du traitement prénatal et les bénéfices versus risques) sont délivrées par le pédiatre endocrinologue en charge du premier enfant atteint. Il est recommandé que le couple puisse également bénéficier d'une consultation en génétique. D'autres acteurs (endocrinologue adulte, gynécologue médical ou obstétricien) seront également informés dès le début de la grossesse. Les couples à risque sans 1^{er} enfant atteint sont également concernés.

La prise en charge de la femme enceinte doit être réalisée dans un Centre de Référence ou de Compétences et de façon multidisciplinaire avec une communication étroite entre les différents acteurs qui est indispensable pour optimiser la prise en charge prénatale.

La femme enceinte doit contacter dès son retard de règles le pédiatre endocrinologue (en charge du 1^{er} enfant atteint), le généticien, l'obstétricien ou l'endocrinologue adulte.

Une datation échographique de la grossesse doit être réalisée idéalement à partir de 4 SG (semaines de gestation) ou 6 SA (semaines d'aménorrhée), par un échographe référent à ce stade précoce de la grossesse, au mieux dans un Centre de Référence ou de Compétence.

Le CPDPN devra être informé du dossier si un diagnostic prénatal est réalisé, ce en étroite collaboration avec l'équipe multidisciplinaire en charge de la grossesse.

Conduite à tenir dès la grossesse confirmée

Contacter par Email l'équipe référente qui suivra le dossier

Véronique Tardy-Guidollet (veronique.tardy@chu-lyon.fr) en charge du **registre national des grossesses à risque de forme classique d'Hyperplasies Congénitales des Surrénales**, et les Dr. Claire Bouvattier (claire.bouvattier@aphp.fr) ou Lise Duranteau (lise.duranteau@aphp.fr). Quels que soient les résultats des étapes diagnostiques et thérapeutiques citées ci-dessous, elles pourront être en soutien du médecin référent. Tous les acteurs impliqués dans la prise en charge prénatale seront intégrés dans les échanges (pédiatre endocrinologue, médecin en charge du traitement prénatal, généticien).

Détermination précoce du sexe fœtal sur sérum maternel « test SRY » et prise en charge prénatale selon le résultat

Si la grossesse est datée de 4 SG au moins (ou 6 SA), une détermination du sexe fœtal sur sérum maternel ou « test SRY » est réalisée, en respectant les conditions de prélèvements exigées par le laboratoire : nature du prélèvement, jour d'envoi selon les contraintes du laboratoire et délai d'acheminement pour garantir un rendu rapide du résultat et respecter la mise en route de Dexaméthasone si échéant.

Le prélèvement peut être envoyé au **Laboratoire CERBA** (Dr J.M. Costa, lab-cerba.com/fr/catalogue, analyse = détermination prénatale du sexe fœtal sans maternel) ou dans un CHU : **Hôpital Cochin** (Dr Juliette

Nectoux, <https://hupc.manuelprelevement.fr/> analyse = détermination sexe fœtal) ou [APHM](https://aphm.manuelprelevement.fr/Portail/aphm/) (<https://aphm.manuelprelevement.fr/Portail/aphm/> analyse = sexe fœtal sur sang maternel).

Il est impératif de contacter le laboratoire en amont du prélèvement.

1- Si le « test SRY » est positif, il est conclu que le sexe du fœtus est masculin

Dans ce cas, un traitement par Dexaméthasone (DEX) ne sera pas débuté.

Un diagnostic prénatal par amniocentèse ou ponction de liquide amniotique (PLA), à réaliser vers 14 SG (16 SA), ne doit être proposé qu'aux futurs parents qui souhaitent connaître le statut de l'enfant à naître en les informant des bénéfices / risques du geste. Il permet d'organiser la prise en charge néonatale si l'enfant est atteint d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase. Le diagnostic étant actuellement posé très rapidement à la naissance, le diagnostic prénatal est réalisé dans le cas de parents souhaitant connaître le statut de l'enfant avant la naissance ou si l'accouchement ne peut avoir lieu dans une maternité d'un Centre de Référence ou de compétence (lieu du domicile éloigné).

L'envoi de LA natif (10 ml) est réalisé en urgence avec information en amont de l'UM Biologie Endocrinienne des Hospices Civils de Lyon. Le prélèvement fœtal doit être accompagné d'un double consentement (accord sur le geste invasif avec risque de fausse-couche évalué à environ 0,5 % dans un centre expérimenté et à la réalisation des analyses chez le fœtus) et d'une prescription médicale pour la réalisation des analyses suivantes à partir du même prélèvement :

- Dosage d'un panel de stéroïdes dans le liquide amniotique par technique LC/MSMS : 17OHP, 21-désoxcortisol, Testostérone, Delta4-androstènedione, 11-désoxcortisol (si 1^{er} enfant atteint de forme classique de déficit en 11-Hydroxylase), avec rendu des résultats en urgence.
- Etude moléculaire du gène CYP21A2 avec rendu des résultats en urgence
- Caryotype par le Laboratoire de cytogénétique du CHU où la patiente est prise en charge.

Un diagnostic prénatal non invasif d'exclusion du variant pathogène d'origine paternelle pourra être discuté, réalisé par le Laboratoire de l'Hôpital Cochin (Dr Juliette Nectoux), à condition d'avoir évalué sa faisabilité en amont de la grossesse. Le Dr. Véronique Tardy-Guidollet devra également en être informée.

2- Si le « test SRY » est négatif, le fœtus est probablement de sexe féminin

Dans ce cas, le traitement par Dexaméthasone peut être proposé aux futurs parents, à démarrer avant 6 SG (soit au plus tard à 5SG + 6J) ou 8 SA (voir chapitre spécifique ci-dessous).

Si le traitement prénatal est accepté, le dossier sera impérativement discuté en RCP Nationale DEVGEN ou si le délai est trop court, en comité restreint d'experts nationaux représentants le CRMR. Le dossier devra cependant être présenté à la RCP nationale suivante pour information et traçabilité.

Véronique Tardy-Guidollet (veronique.tardy@chu-lyon.fr) en charge du registre national des grossesses devra être informée du démarrage du traitement et de son suivi.

Un contrôle du « test SRY » peut être recommandé vers 9 SG (ou 11 SA) et doit être discuté avec le laboratoire en charge du 1^{er} test.

Si le test SRY est négatif confirmant le sexe féminin du fœtus, un diagnostic prénatal par ponction de villosités choriales (PVC) ou de trophoblaste) est proposé aux futurs parents.

L'envoi du prélèvement fœtal est réalisé en urgence avec information en amont de l'UNM Biologie Endocrinienne des Hospices Civils de Lyon. Le prélèvement fœtal doit être accompagné d'un double consentement (accord sur le geste invasif avec risque de fausse-couche évalué à environ 0,5 % dans un centre expérimenté et à la réalisation des analyses chez le fœtus) et d'une prescription médicale pour la réalisation des analyses suivantes :

- Etude moléculaire du gène CYP21A2 avec rendu des résultats en urgence
- Caryotype par le Laboratoire de cytogénétique du CHU où la patiente est prise en charge.

En fonction des résultats du diagnostic prénatal, seront décidées de la poursuite ou non du traitement par Dexaméthasone si mis en route et de la prise en charge néonatale (voir chapitre spécifique ci-dessous).

Si le test SRY s'avérait positif, il s'agit d'un fœtus de sexe masculin avec 1^{er} résultat faussement négatif (cas exceptionnel sauf si test réalisé avant 4 SG), revenir au cas traité dans le paragraphe 1-

Un diagnostic prénatal non invasif d'exclusion du variant pathogène d'origine paternelle, réalisé par le Laboratoire de l'Hôpital Cochin (Dr Juliette Nectoux), à condition d'avoir évalué sa faisabilité en amont de la grossesse. Le Dr. Véronique Tardy-Guidollet devra également en être informée. Les modalités du protocole de traitement prénatal par DEX, si accepté par les parents, devront être respectées.

NOTICE D'INFORMATION AUX CLINICIENS SUR LE TRAITEMENT PRENATAL PAR DEXAMETHASONE

Principes et modalités du traitement

Le but du traitement prénatal proposé à la femme enceinte est de limiter voire prévenir la modification du développement génital liée à l'hyperandrogénie chez la fille atteinte de forme classique de déficit en 21-hydroxylase (ou en 11-Hydroxylase). La Dexaméthasone n'a pas d'alternative thérapeutique en prénatal et il n'a pas été possible d'obtenir d'AMM à ce jour. La décision de sa mise en route ne revient qu'aux seuls parents, informés des bénéfices versus risques.

Le traitement prénatal doit être débuté avant la sensibilité du bourgeon génital à l'action des androgènes, **impérativement avant 6 SG (ou 8 SA)**. Ce traitement est la **Dexaméthasone ou Dectanyl® (cp 0.5 mg)**, seul corticoïde de synthèse qui a démontré son efficacité pour freiner la production excessive d'androgènes depuis son utilisation dès les années 80^s, du fait de son passage transplacentaire, sa demi-vie plus longue et l'absence d'inactivation par l'enzyme 11bêta-HSD2 contrairement aux autres glucocorticoïdes dont l'Hydrocortisone.

Ce traitement doit être administré et surveillé par un endocrinologue adulte, après réalisation d'un examen clinique basé sur les paramètres à surveiller (poids, TA) et prise en compte des éventuels facteurs de risque (surpoids, diabète, HTA). **Un bilan biologique sera réalisé avant démarrage du traitement dans le Centre de Compétence ou de Référence en charge de la patiente** : bilan hormonal (cortisol, DHEAS), glycémie à jeun, HbA1c et ionogramme sanguin.

La dose recommandée est 20 µg/kg/j en 2 à 3 prises quotidiennes (toutes les 8 à 12h), en se basant sur le poids de la femme enceinte lors de la consultation de mise en route du traitement, la dose maximum est de 3 cps / jour :

- pour une femme pesant 50 kg ou moins : 2 cps à 0,5 mg / jour (1 cp matin et soir)
- pour une femme pesant 75 kg ou plus : 3 cps à 0,5 mg / jour (1 cp matin, midi et soir)
- pour une femme pesant entre 50 et 75 kg : 2 ou 3 cps / jour en alternant 1 jour sur 2 OU 2 cps 1/2 par jour.

Il est indispensable que le traitement soit pris régulièrement et qu'il ne soit interrompu que sur avis médical motivé, notamment en cas d'intolérance maternelle, en précisant le motif de l'arrêt.

Une étude européenne pilotée par la Pre. Nicole REISCH (Allemagne) et incluant la France va être mise en place en 2026 (coordination nationale par le Dr. Véronique TARDY-GUIDOLLET) pour évaluer l'efficacité d'une dose moindre par rapport à la dose actuellement utilisée.

1- Si le fœtus SRY- est indemne de forme classique de déficit en 21-hydroxylase, le traitement par la Dexaméthasone pourra être progressivement arrêté par l'endocrinologue adulte (1 cp tous les 4-5 J, à adapter selon la durée de prise du traitement).

2- Si le fœtus SRY- est atteint de forme classique de déficit en 21-hydroxylase, il sera maintenu avec une surveillance régulière au cours de la grossesse (voir page 6)

- Consultation mensuelle pour évaluation de la tolérance clinique
- Dosages mensuels dans le CHU où est prise en charge la femme enceinte du cortisol et de la DHEAS reflets de la compliance maternelle

- Possibilité de dosages mensuels dans le sang maternel, par l'UM Biologie Endocrinienne des Hospices Civils de Lyon, de l'estriol (reflet de la freination des surrénales fœtales) et de la Dexaméthasone pour évaluer un métabolisme maternel de la DEX préjudiciable à son efficacité. Ces dosages sont cependant en cours de validation à l'heure actuelle.

Un arrêt du traitement pourra être discuté dès le 3^{ème} trimestre de la grossesse afin d'éviter les effets secondaires maternels et fœtaux (voir paragraphe ci-dessous). Un relais par Hydrocortisone à l'arrêt de la DEX est recommandé chez la mère : 10 mg/m² pendant 2 semaines, 5 mg/m² pendant 1 semaine et 2,5 mg/m² pendant 1 semaine. Un dosage du cortisol salivaire pourra être réalisé après l'arrêt afin de vérifier la fonction surrénalienne de la mère.

Evaluation des bénéfices / risques du traitement

Elle est basée sur les connaissances actuelles et sera revue selon la veille bibliographique et les résultats des études de cohortes en cours. Un registre national existe en France depuis le début de l'administration de ce traitement et il est tenu à jour sous la responsabilité du Dr. Véronique TARDY-GUIDOLLET, en respectant la confidentialité des données pseudo anonymisées et sa déclaration à la CNIL au sein des Hospices Civils de Lyon.

1- Bénéfices

Quand ce traitement est donné de façon adéquate et qu'il est régulièrement suivi, l'efficacité pour prévenir ou limiter la variation du développement génital chez les filles porteuses d'HCS est démontrée. Par ailleurs, lutter contre l'hyperandrogénie pendant la vie fœtale chez les filles atteintes, semble bénéfique sur le cerveau, les ovaires et empêche les troubles métaboliques et cardiovasculaires.

2- Risques

Chez les enfants traités *in utero*

Les différentes études internationales n'ont pas démontré d'effets tératogènes ni secondaires chez les enfants (1). La Dexaméthasone est utilisée dans différents pays européens avec un récent état des lieux (2-3). Suite à de possibles effets neurocognitifs de type dysfonctionnements neuropsychologiques sur la mémoire verbale, chez les enfants non atteints traités *in utero* et sans altération du QI décrits en Suède, son arrêt temporaire a été recommandé dans ce pays en 2007 (4). Cependant, leur suivi à l'âge adulte semble infirmer les résultats initiaux et des études complémentaires sont nécessaires (5-7). L'étude Nationale Multicentrique PRENATAL DEX (2014-2026) incluant les Centres de Référence et de Compétence Français et dont l'Investigateur Coordonnateur est le Dr. Véronique TARDY-GUIDOLLET (Hospices Civils de Lyon) devrait permettre d'évaluer ces troubles chez les enfants âgés de plus de 6 ans et chez quelques adultes inclus. D'éventuels effets métaboliques ont également été décrits dans une petite cohorte d'adultes (8) mais l'exposition était à l'époque plus longue qu'actuellement.

Chez les mères traitées

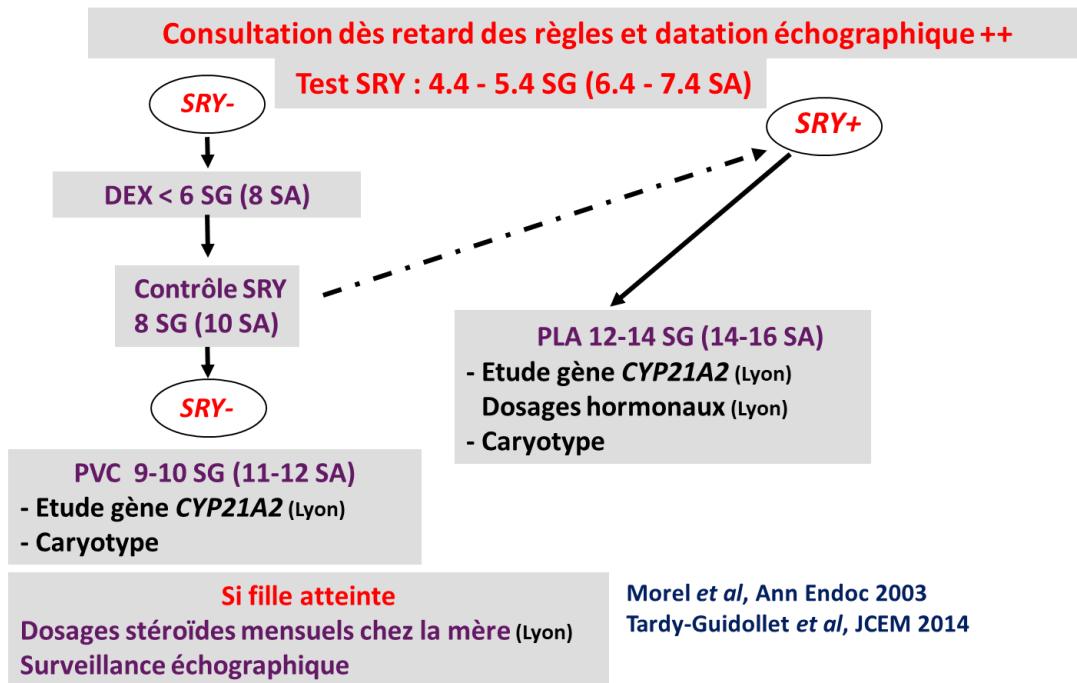
Le traitement expose aux risques habituels d'une corticothérapie pendant la grossesse, surtout en cas de traitement prolongé. Peuvent survenir : une prise de poids, des œdèmes des membres inférieurs, des vergetures, un hirsutisme, des insomnies, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel notamment si la femme a une prédisposition (obésité, HTA, atteinte rénale).

Tous ces paramètres seront surveillés lors de consultations mensuelles par l'endocrinologue référent (voir page 6). Une étude Nationale Multicentrique (Etude DEXAPREG) coordonnée par la Pr. Anne BACHELOT à la Pitié-Salpêtrière est en cours pour les évaluer.

L'obstétricien devra être informé de toute complication notamment diabète, HTA survenant au cours de la grossesse. L'arrêt du traitement pourra être discuté en cas de complication (HTA gravidique, pré-éclampsie, diabète difficile à contrôler), notamment au 3^{ème} trimestre, avec un relais par Hydrocortisone.

Arbre décisionnel de prise en charge de la femme enceinte

Présentation du dossier RCP Nationale si délai compatible (voir détails page 1)



Références bibliographiques

- 1- Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M†, Bouvattier-Morel C, Baumann C, Houang M, Lorenzini F, Philip N, Odent S, Guichet A, Morel Y: 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). *JCEM* 2014, 99(4): 1180-1188.
- 2- van't Westeinde A, Karlsson L, Messina V, Wallensteen L, Brösamle M, Dal Maso G, Laerini A, Kristensen J, Kwast D, Tschaides L, K Auer M, F Nowotny H, Persani L, Reisch N and Lajic S: An update on the long-term outcomes of prenatal dexamethasone treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine Connections* 2023 Volume 12; Issue 4; DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0400>
- 3- Nowotny H, Neumann U, Tardy-Guidollet V, Ahmed S.F, Baronio F, Battelino T, Bertherat J, Blankenstein O, Bonomi M, Bouvattier C, Brac de la Perrière A, Brucker S, Cappa M, Chanson P, Claahsen-van der Grinten H.L, Colao A, Cools M, Davies J.H, Dörr H.G, Fenske W.K, Ghigo E, Giordano R, Gravholt C.H, Huebner A, Husebye E.S, Igbokwe R, Juul A, Kiefer F.W, Léger J, Menassa R, Meyer G, Neocleous V, Phylactou L.A, Rohayem J, Russo G, Scaroni C, Touraine P, Unger N, Vojtová J, Yeste D, Lajic S and Reisch N: Prenatal dexamethasone treatment for classic 21-hydroxylase deficiency in Europe. *EJE* 2022 May 1; 186(5): K17–K24. PMID 35235536
- 4- Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *JCEM* 2007 Feb; 92(2):542-8.
- 5- Karlsson L, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment in the context of at risk CAH pregnancies: Long-term behavioral and cognitive outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2018 May; 91: 68–74
- 6- Lajic S, Karlsson L, Nordenström A. Prenatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: Long-Term Effects of Excess Glucocorticoid Exposure. *Horm Res Paediatr* 2018;89: 362–371
- 7- Messina V, Van't Westeinde A, Padilla N and Lajic S. First trimester dexamethasone treatment is not associated with alteration in testing-state connectivity at adolescent or adult age. *JCEM* 2022 Oct; 107: 2769–2776.
- 8- Rivelines JP, Baz B, Nguewa JL, Vidal-Trecan T, Ibrahim F, Boudou P, Vicaut E, Brac de la Perrière A, Fetita S, Bréant B, Blondeau B, Tardy-Guidollet V, Morel Y, Gautier JF. Exposure to glucocorticoids in the first part of fetal life is associated with insulin secretory defect in adult human. *JCEM* 2020 105(3): e191–e199.

FICHE DE SUIVI DES MÈRES SOUS DEXAMETHASONE (DECTANCYL® 0,5 mg) PENDANT LA GROSSESSE

Nom de la mère : **Prénom :** **Née le :**

Poids : kgs Taille :cm TA : /

Date des dernières règles : Date de début de grossesse : Date échographie de datation:

1- Facteurs de risque avant traitement :

Surpoids : IMC ; HTA : TA / ; Diabète : Glycémie à jeun HbA1c Traitement si échéant :

2- Date de début de traitement : Terme de grossesse en SG :

Dose par jour : mg ; Nombre de prises : cps (0,5 mg)

3- Suivi du poids maternel :

Date

Poids (kg)

.....
.....
.....
.....

4- Effets indésirables sous traitement

Prise de poids excessive kgs Vergetures Troubles du sommeil Anxiété Troubles de l'humeur

Hirsutisme Œdèmes des membres inférieurs

HTA TA / Traitement si échéant :

Diabète gestationnel Glycémie HbA1c Traitement si échéant :

5- Surveillance biologique

Avant traitement : Date DHEAS = (normes) Cortisol = (normes) Glycémie =
HbA1c =

Sous traitement en cas de fœtus féminins atteints

Date 1 : DHEAS = (normes) Cortisol = (normes) Estriol = (normes)

Date 2 : DHEAS = (normes) Cortisol = (normes) Estriol = (normes)

Date 3 : DHEAS = (normes) Cortisol = (normes) Estriol = (normes)

Date 4 : DHEAS = (normes) Cortisol = (normes) Estriol = (normes)

6- Date d'arrêt du traitement : Terme grossesse (SG) : Terme accouchement (SG) :

Modalités : paliers de cps tous les jours

Relais par Hydrocortisone : Non Oui Si oui, modalités :

7- Eventuels symptômes maternels après l'arrêt du traitement

Non Oui Si oui, décrire :