

**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 couples avec une grossesse à risque de formes classiques d'Hyperplasies Congénitales des Surrénales. Seul le déficit en 21-Hydroxylase sera traité dans cette notice d'informations, étant concerné dans la grande majorité des cas mais la même prise en charge s'applique au déficit rare en 11-Hydroxylase.

Le déficit en 21-Hydroxylase, responsable de 95 % des Hyperplasies Congénitales des Surrénales, entraîne dans sa forme classique un défaut de synthèse par les glandes surrénales de deux hormones indispensables à la vie : l'aldostérone qui retient le sel et l'eau dans l'organisme et le cortisol notamment impliqué dans la réponse au stress et le métabolisme glucidique. L'excès de production d'androgènes pendant la vie fœtale qui en découle entraîne une variation du développement génital chez le fœtus féminin atteint (virilisation des organes génitaux externes) qui est de sévérité variable. Un traitement prénatal (corticothérapie par la Dexaméthasone) est proposé à la femme enceinte pour limiter voire prévenir la variation du développement génital chez la fille atteinte de forme classique de déficit en 21-hydroxylase

Le déficit rare en 11-Hydroxylase, responsable de moins de 5 % des Hyperplasies Congénitales des Surrénales, entraîne également dans sa forme classique un excès de production d'androgènes pendant la vie fœtale. Le risque de récurrence pour les parents d'un enfant atteint de forme classique d'Hyperplasies Congénitales des Surrénales par déficit en 21 ou très rarement en 11-Hydroxylase est de 1 sur 4 (maladie génétique de transmission autosomique récessive) donc de 1 risque sur 8 qu'il s'agisse d'un fœtus de sexe féminin atteint.

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 indispensable pour optimiser la prise en charge prénatale.

Les outils disponibles pour la prise en charge de la grossesse (notamment les modalités du traitement prénatal et les bénéfices versus risques) seront expliqués en amont de la grossesse à la famille, 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 femme enceinte doit contacter dès son retard de règles le pédiatre endocrinologue, le généticien, l'obstétricien ou l'endocrinologue selon le contexte familial.

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

Dès la grossesse confirmée, l'équipe médicale référente nationale sera contactée par l'équipe en charge de la femme enceinte : 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).

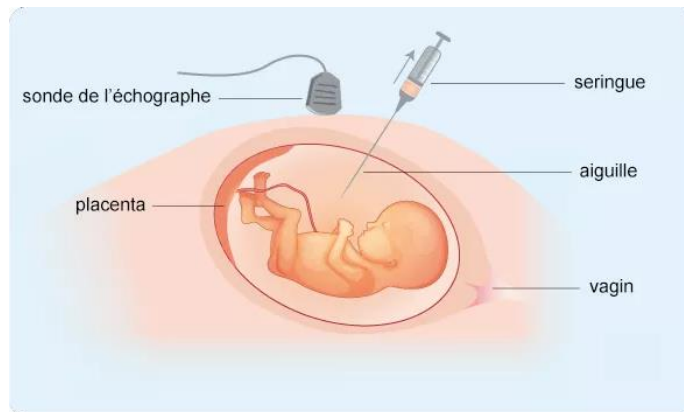
Une détermination précoce du sexe fœtal sur prise de sang maternelle « test SRY » est réalisée afin d'orienter la prise en charge de la grossesse en fonction des souhaits du couple :

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).

Schéma d'une ponction de liquide amniotique



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

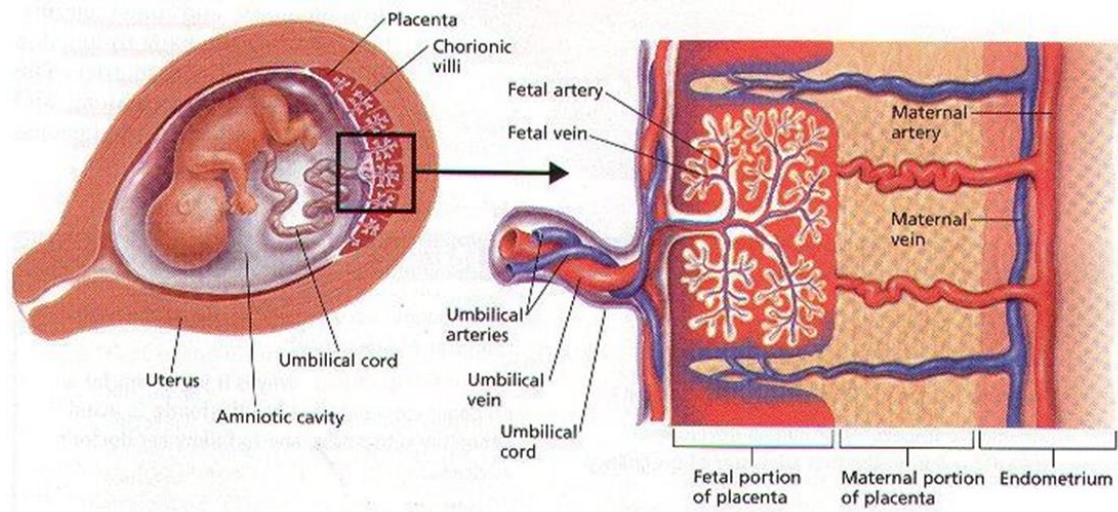
Dans ce cas, le traitement par Dexaméthasone peut être proposé aux futurs parents, à démarrer avant 6 SG (soit au plus tard à 5SG + 6J) ou 8 SA (voir notice d'informations ci-dessous).

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 représentant le CRM. 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) selon le laboratoire en charge du test. Si le test SRY est négatif confirmant le sexe féminin du fœtus, un diagnostic prénatal génétique par ponction de villosités chorales (ou de trophoblaste) est proposé aux futurs parents en les informant des bénéfices / risques du geste. L'objectif est de déterminer le statut génétique de la petite fille et guider sa prise en charge fœtale en cas de traitement prénatal.

Schéma d'une ponction de villosités choriales



En fonction des résultats du diagnostic prénatal, seront décidées de la poursuite ou non du traitement par Dexaméthasone (voir notice d'informations ci-dessous) et de la prise en charge néonatale.

Si le test *SRY* s'avérait finalement positif, il s'agit d'un fœtus de sexe masculin avec 1^{er} résultat faussement négatif. Cette situation est exceptionnelle et concerne en général un test réalisé trop tôt avant 4 SG (6 SA).

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. Les modalités du protocole de traitement prénatal par DEX, si accepté par les parents, devront être respectées.

NOTICE D'INFORMATION AUX FAMILLES 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 variation du développement génital 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'Autorisation de Mise sur le Marché 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, soit **avant 6 SG (ou 8 SA)**. Ce traitement est la **Dexaméthasone ou Dectancyl® (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, tension artérielle) et prise en compte des éventuels facteurs de risque (surpoids, diabète, hypertension artérielle). **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 pour la mise en route du traitement et avec un maximum de 3 cps / jour. Les modalités seront expliquées à la maman par le clinicien en charge du traitement prénatal.

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

- Consultation mensuelle pour évaluation de la tolérance clinique
- Dosages mensuels par une prise de sang du cortisol et de la DHAS reflète de la bonne prise du traitement, à réaliser dans le CHU où est prise en charge la femme enceinte
- Possibilité d'autres dosages hormonaux pour évaluer l'action de freination des surrénales fœtales et un éventuel 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 3ème trimestre de la grossesse afin d'éviter les effets secondaires maternels et fœtaux (voir paragraphe ci-dessous). Un relais par Hydrocortisone après traitement prolongé par DEX est recommandé chez la mère dont les surrénales ont été « mises au repos ». Les modalités seront expliquées à la maman par le clinicien en charge du traitement.

Evaluation des bénéfices / risques du traitement par Dexaméthasone

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.

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 de malformations ni d'effets 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 Quotient Intellectuel 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 sur le métabolisme des glucides (sucres) ont également été décrits dans une petite cohorte d'adultes (8) mais l'exposition était à l'époque plus longue qu'actuellement.

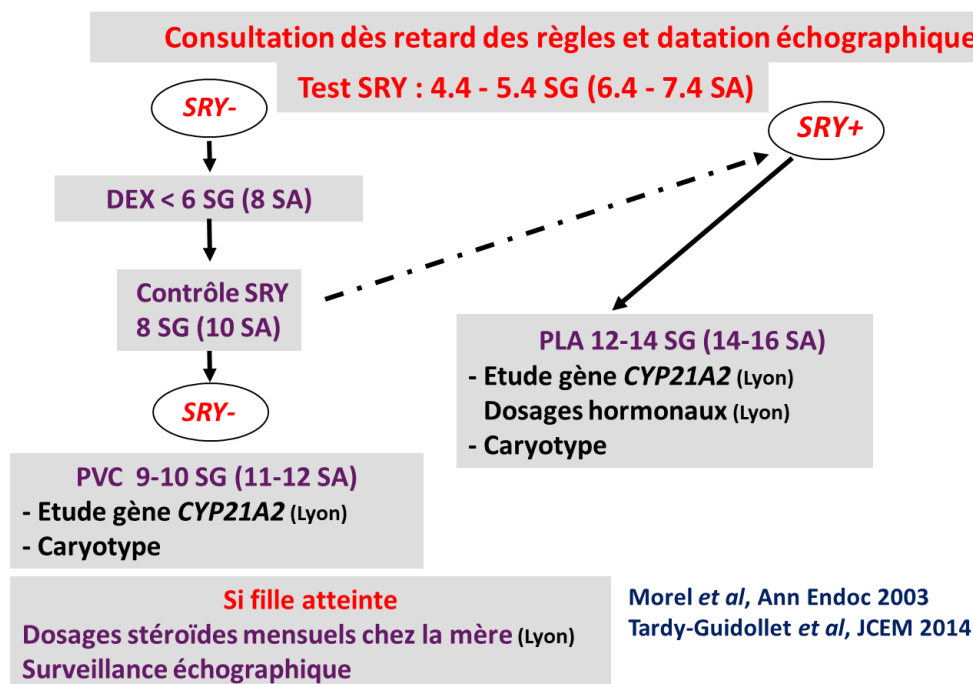
Chez les mères traitées

Le traitement expose aux risques habituels d'une corticothérapie pendant la grossesse. 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 (situation de surpoids, hypertension artérielle, atteinte rénale). Tous ces paramètres seront surveillés lors de consultations mensuelles par l'endocrinologue référent. Une étude Nationale Multicentrique (Etude DEXAPREG) coordonnée par la Pre. Anne BACHELOT à la Pitié-Salpêtrière est en cours pour les évaluer. L'arrêt du traitement au 3^{ème} trimestre de la grossesse pourra être discuté en cas de complication (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, diabète difficile à contrôler) en concertation avec l'équipe médicale.

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 Weinstede A, Karlsson L, Messina V, Wallenstein L, Brösamle M, Dal Maso G, Laerini A, Kristensen J, Kwast D, Tschaides L, K Auer M, F Nowotny H, Persani L, Resich 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, Vojtková 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 3523536
- 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 Weinstede 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.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A LA PRISE DE DEXAMETHASONE PENDANT LA GROSSESSE

Je soussignée Mme

Demeurant à.....

Confirme que le Docteur m'a proposé un traitement par la Dexaméthasone (Dectancyl®) pendant ma grossesse.

J'ai compris que ce traitement a des bénéfices et des potentiels risques pour mon enfant à naître et moi-même, qu'une étude chez les enfants et adultes traités précédemment est en cours afin de progresser dans la connaissance des bénéfices/risques décrits et que la prise de ce traitement nécessite une surveillance clinique et biologique dans un Centre de Référence ou de Compétence Hospitalier. Toute modification de mon état de santé sera signalée aux médecins qui suivent ma grossesse.

J'ai pris connaissance des possibles effets secondaires maternels pendant la grossesse et qu'une étude est en cours.

J'accepte, en toute connaissance de cause et en toute liberté de bénéficier de ce traitement pendant ma grossesse.

A tout moment je conserve la possibilité de revenir sur ma décision, sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui continueront à m'être prodigués.

Je m'engage, même si mon enfant n'est pas atteint, à le faire suivre et à communiquer les résultats de ce suivi au centre spécialisé dont je dépends ou Dr Véronique TARDY-GUIDOLLET (veronique.tardy@chu-lyon.fr).

Mon consentement ne décharge pas les médecins de leurs responsabilités.

Les données concernant ma famille, notamment pour le suivi de mon enfant, resteront strictement confidentielles. Elles pourront être utilisées dans le cadre des études nationales qui vont être mises en place

Fait à, le

Nom et signature du médecin

Nom et signature de la femme enceinte
précédé de Lu et approuvé