



**HAL**  
open science

# Étude de la fertilité et des grossesses dans une cohorte de femmes présentant une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique

Camille Carrière

## ► To cite this version:

Camille Carrière. Étude de la fertilité et des grossesses dans une cohorte de femmes présentant une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129832

**HAL Id: dumas-03129832**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129832>**

Submitted on 3 Feb 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 159

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Étude de la fertilité et des grossesses dans une cohorte de femmes  
présentant une hyperplasie congénitale des surrénales  
par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique

Présentée et soutenue publiquement  
le 2 octobre 2019

Par

***Camille CARRIÈRE***

Née le 13 mars 1991 à Papeete (987)

Dirigée par Mme Le Professeur Anne Bachelot, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Touraine, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Nathalie Chabbert-Buffet, PU-PH

Mme Le Docteur Nathalie Chabbert-Buffet, PH

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury :

**M. Le Professeur Philippe Touraine.** Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous remercie d'avoir accepté ma demande. Vous m'avez également laissé un accès illimité à votre service alors que je n'y étais interne qu'à temps partiel. J'y ai énormément appris grâce à votre accueil et je vous exprime ma gratitude pour cela.

**Mme Le Professeur Anne Bachelot.** Je te remercie sincèrement de m'avoir confié cette étude et accepté de l'encadrer. Tu as su à la fois me pousser en m'encourageant à présenter nos résultats, et me laisser m'organiser comme cela m'arrangeait. Merci pour ta disponibilité, ta rigueur, tes relectures et tes répétitions, je t'en suis très reconnaissante.

**Mme Le Professeur Nathalie Chabbert-Bufferet.** Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, pour le semestre passé dans votre service, et pour cette année recherche. Je suis très heureuse de pouvoir faire partie de votre équipe pour les deux années à venir, et bénéficier encore de votre large spectre de compétences, transmises dans une ambiance très agréable.

**Mme Le Docteur Justine Hugon-Rodin.** Tu m'as tout de suite donné ton accord pour être membre de ce jury et je te remercie pour ton enthousiasme. Merci également pour ton écoute, tes conseils avisés quel que soit le sujet, et pour la gentillesse que tu as toujours montré à mon égard.

## A ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse :

**Le Docteur Lee Nguyen.** Merci pour l'intérêt que tu as porté à ce travail et pour ton aide précieuse avec les statistiques.

**Isabelle.** Merci pour l'édition des listes de patientes répondant à nos critères, le prêt de ton bureau et tes encouragements.

**Abdel.** Merci pour tous ces dossiers remontés des archives le plus rapidement possible.

## A ceux qui ont marqué ces nombreuses années d'étude :

**Le Docteur Jean-Louis Leguillette.** Tes anecdotes de la clinique ne sont pas étrangères à mon inscription à la fac de médecine. Un peu plus et cette thèse aurait traité d'un sujet d'ORL...

**Flore, Johanna et Edlyne.** Cette année de P1 m'aurait paru interminable sans votre présence, merci les filles de m'avoir fait débrancher un peu entre les cours et les colles.

**L'équipe du Professeur Claude Hocke à Bordeaux,** sans laquelle je n'aurais jamais découvert la Gynécologie Médicale.

**Les IDE, AS, ASH, brancardiers, secrétaires et sages-femmes** bienveillants, pour vos nombreux sauvetages et votre réconfort dans les moments durs, malgré la rotation des internes.

**L'URM-S 938**, notamment Michèle, Nathalie, Mehdi, Lila, Maurice, Sandrine, Ladan et Annie, pour vous être occupés du boulet que j'étais en arrivant au labo, toujours dans la bonne humeur.

**Les médecins** qui ont partagé avec moi leur expérience et contribué ainsi à faire ce que je suis. Je pense en particulier au Professeur Christin Maître, à Camille, au Docteur Bozec, à Véronique, au Docteur Pachy, à Hilde, à Mirabelle, à Clémence, à Gaëlle, à Véronique, à Sophie, aux obstétriciennes de l'Hôpital Tenon, et à Kamila. Merci également à ceux que je n'ai pas cités...

**Les copains du lycée, co-externes, co-internes et étudiants du M2.** Gauthier et Fabien pour cette incroyable année de terminale, Naïs, Benoît, Pierre, Margaux, Clémence, Clara, Florence, Benoît, Yasmine, Morgane, Sarah, Nathalie, Noémie, Maud et Marie pour tous ces moments de travail et de rire à l'hôpital ou en dehors, et enfin Fanny, Betty et Estelle car le retour dans une salle de classe après plus de 10 ans était en fait plutôt drôle avec vous comme voisins.

**Vincent.** Ne pas trouver seule le bâtiment de biologie a été un succès. Merci d'avoir toujours été là pour moi depuis, malgré ta tendance à vivre à au moins 6 heures d'avion.

**Damien.** Parce qu'on est pas très bons pour se donner des nouvelles mais qu'après des instants comme le bus du WEI ou les journées cas cliniques, tu resteras toujours mon chouchou.

**Racha.** De la première année à aujourd'hui notre amitié est inchangée. Je suis ravie d'avoir pu être à tes côtés pour les grands événements que tu vis ces temps-ci.

**Thomas.** Pour les virées plages en Saxo Beat, les soirées Croix Jaune et les fêtes de la Madeleine, qui me font encore rire toute seule en y pensant. Pour vos séjours à Paris maintenant.

**Claire et Guillaume.** Je n'aurais pas imaginé un instant en pestant d'avoir ton dos sur toutes les photos à Hue que vous deviendriez aussi importants pour nous. Vous allez nous manquer!

## **A ma famille :**

**Mes grands-parents.** Pour tous ces moments d'insouciance passés chez vous enfant.

**Ma « belle-famille ».** Pour votre accueil, un peu taquin mais chaleureux. Vos efforts pour être présents à la soutenance me font vraiment plaisir.

**Mon frère.** Je suis très contente qu'on ait enfin cessé d'être chien et chat. Merci Marion aussi, je pense vraiment que tu nous as aidés. La Gauloise en revanche n'y résistera sans doute pas!

**Mes parents.** Vous avez toujours déployé tous les moyens existants pour que nous soyons le plus heureux possible dans nos vies professionnelles et personnelles. Je ne pourrai jamais vous remercier assez pour votre écoute, votre soutien et votre amour.

**Mon Antoine.** Impossible aussi de décrire en quelques lignes tout ce pour quoi je te remercie. Ton optimisme sans limite, tes attentions constantes et la stabilité que tu m'apportes sont autant de preuve de ton amour. Te rencontrer est ce qui m'est arrivé de plus beau dans la vie. (Je n'oublie pas ton déménagement, ton aide avec l'informatique, tes tartes aux tomates...)

# TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations .....	8
Liste des figures .....	9
Liste des tableaux .....	10

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
---------------------------	-----------

<b>I. Généralités sur l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique .....</b>	<b>13</b>
---	-----------

<b>I.1. Epidémiologie .....</b>	<b>13</b>
---------------------------------	-----------

<b>I.2. Physiopathologie .....</b>	<b>13</b>
------------------------------------	-----------

<b>I.3. Tableau clinique .....</b>	<b>15</b>
------------------------------------	-----------

<b>I.4. Diagnostic biologique .....</b>	<b>17</b>
---	-----------

<b>I.5. Génétique de l'hyperplasie congénitale des surrénales .....</b>	<b>18</b>
---	-----------

<b>I.6. Prise en charge des patientes .....</b>	<b>19</b>
---	-----------

I.6.A. Prise en charge globale .....	20
--------------------------------------	----

I.6.B. Prise en charge dans le cadre d'un désir de grossesses .....	21
---	----

I.6.A.a. Conseil génétique .....	22
----------------------------------	----

I.6.A.b. Prise en charge spécialisée .....	23
--	----

<b>II. Fertilité et grossesses chez les patientes présentant une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique .....</b>	<b>26</b>
--	-----------

<b>II.1. Mécanismes physiopathologiques pouvant être responsables d'une infertilité et d'une infécondité .....</b>	<b>26</b>
--	-----------

<b>II.2. Données sur les paramètres reproductifs des femmes atteintes .....</b>	<b>28</b>
---	-----------

II.2.A. Données sur la fertilité .....	28
--	----

II.2.B. Données sur les grossesses .....	29
--	----

<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE .....</b>	<b>32</b>
<b>PATIENTES ET METHODES .....</b>	<b>33</b>
<b>I. Patientes .....</b>	<b>33</b>
<b>II. Méthodes .....</b>	<b>33</b>
<b>II.1. Etude de la fertilité et des grossesses .....</b>	<b>33</b>
<b>II.2. Détermination des paramètres .....</b>	<b>34</b>
II.1.A. Cliniques .....	34
II.1.B. Paracliniques .....	35
<b>II.2. Analyse statistique .....</b>	<b>36</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>38</b>
<b>I. Cohorte globale .....</b>	<b>38</b>
<b>II. Patientes avec projet parental .....</b>	<b>41</b>
<b>II.1 Caractéristiques et prise en charge .....</b>	<b>41</b>
<b>II.2. Obtention des grossesses dans le cadre du projet parental .....</b>	<b>41</b>
II.2.A. Etude des patientes .....	41
II.2.A. Etude des grossesses .....	43
<b>II.3. Suivi obstétrical des grossesses désirées .....</b>	<b>45</b>
II.3.A. Etude des patientes .....	45
II.3.B. Issues des grossesses .....	45
II.3.C. Déroulements des grossesses et accouchements .....	47
<b>II.4. Atteinte de la descendance .....</b>	<b>48</b>
<b>III. Facteurs susceptibles d'impacter la fertilité globale des patientes .....</b>	<b>49</b>

<b>III.1. Impact sur les paramètres clinico-biologiques .....</b>	<b>49</b>
<b>III.2. Impact sur le délai à concevoir .....</b>	<b>50</b>
<b>III.3. Impact sur les issues de grossesse .....</b>	<b>52</b>
<b>III.4. Impact sur le déroulement des grossesses et les naissances .....</b>	<b>54</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>69</b>



## LISTE DES ABBREVIATIONS

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMP</b>	Assistance Médicale à la Procréation
<b>ACTH</b>	Hormone AdrénoCorticoTropé
<b>CC</b>	Citrate de Clomifène
<b>COP</b>	Contraception Oestroprogestative
<b>CPA</b>	Acétate de Cyprotérone
<b>CRH</b>	CortocotroPin-Realising Hormone
<b>DIU</b>	Dispositif Intra-Utérin
<b>E</b>	Estradiol
<b>FC</b>	Forme classique
<b>FCS</b>	Fausse Couche Spontanée précoce
<b>FCT</b>	Fausse Couche Tardive
<b>FIV</b>	Fécondation <i>In Vitro</i>
<b>FNC</b>	Forme Non Classique
<b>GC</b>	Glucocorticoïdes
<b>GEU</b>	Grossesse Extra-Utérine
<b>HC</b>	Hydrocortisone
<b>HCS</b>	Hyperplasie Congénitale des Surrénales
<b>HCS-FC</b>	Hyperplasie Congénitale des Surrénales de Forme Classique
<b>HCS-FNC</b>	Hyperplasie Congénitale des Surrénales de Forme Non Classique
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>ICSI</b>	Injection IntraCytoplasmique de Sperme
<b>IM</b>	Intra-Musculaire
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IMG</b>	Interruption Médicale de Grossesse
<b>IVD</b>	Intra-Veineuse Directe
<b>IVG</b>	Interruption Volontaire de Grossesse
<b>MAP</b>	Menace d'Accouchement Préaturée
<b>MFIU</b>	Mort Fœtale <i>In Utero</i>
<b>NV</b>	Naissances vivantes
<b>NS</b>	Mutation Non Sévère
<b>OATS</b>	OligoAsthénoTératoSpermie
<b>OGE</b>	Organes Génitaux Externes
<b>OMPK</b>	Ovaires MicroPolyKystiques
<b>P</b>	Progestérone
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>RCIU</b>	Retard de Croissance Intra-Utérin
<b>S</b>	Mutation Sévère
<b>SDHA</b>	Sulfate de DéHydroépiAndrostérone
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhée
<b>SHBG</b>	Sex Hormone Binding Globulin
<b>SOMPK</b>	Syndrome des Ovaires MicroPolyKystiques
<b>Δ4A</b>	Delta-4-androstènedione
<b>17OHP</b>	17-hydroxyprogestérone

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Différentes étapes et voies de la stéroïdogénèse au niveau de la glande corticosurrénale (p. 12)

**Figure 2 :** Anatomie et physiologie des glandes surréaliennes (p. 14)

**Figure 3 :** Différents aspects cliniques des formes classiques et non classiques de déficit en 21-hydroxylase, observés en fonction de l'âge des patientes (p. 15)

**Figure 4 :** Mutations les plus fréquentes du gène *CYP21A2* (p. 18)

**Figure 5 :** Risque de transmission d'une forme classique en fonction du génotype du couple (p. 22)

**Figure 6 :** Conduite à tenir anténatale proposée en cas de grossesse avec risque de transmission de déficit en 21-hydroxylase de forme classique à la descendance (p. 25)

**Figure 7 :** Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité féminine des femmes présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase (p. 27)

**Figure 8 :** Diagramme de flux (p. 42)

**Figure 9 :** Modalités d'obtention des grossesses désirées, avant et après diagnostic (p. 44)

**Figure 10 :** Issues obstétricales des grossesses désirées (p. 46)

**Figure 11 :** Mode d'obtention des grossesses désirées en fonction de l'issue obstétricale (p. 47)

**Figure 12 :** Taux de testostérone, de  $\Delta 4A$  et de progestérone avant et après traitement (p. 50)

**Figure 13 :** Taux cumulés de grossesse avec ou sans traitement (p. 52)

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 :** Résultats des trois études sur fertilité et grossesses des patientes atteintes d'HCS-FNC (p. 31)

**Tableau 2 :** Caractéristiques cliniques, hormonales et génétiques des patientes (p. 39)

**Tableau 3 :** Caractéristiques des patientes le statut génétique (p. 40)

**Tableau 4 :** Impact du traitement par glucocorticoïdes sur les complications obstétricales (p. 54)

**Tableau 5 :** Impact du traitement par glucocorticoïdes sur les paramètres de l'accouchement (p. 55)

# INTRODUCTION

Les hyperplasies congénitales des surrénales (HCS) sont des maladies 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]. Selon la sévérité des mutations de ce gène, on observe des formes sévères dites « classiques », à révélation néonatale, et des formes modérées dites « non classiques », à révélation plus tardive dans l'enfance ou après la puberté.

Le déficit enzymatique induit une perturbation de la stéroïdogénèse surrénalienne, provoquant une élévation des taux plasmatiques de progestérone (P) et de 17-hydroxyprogestérone (17OHP), substrats de la 21-hydroxylase, mais également des androgènes surrénaliens, dont la delta-4-androstènedione ( $\Delta 4A$ ), métabolisée en testostérone (T) au niveau des tissus périphériques [Figure 1].

Alors que l'existence d'une hypofertilité est bien décrite chez les femmes présentant une forme classique d'HCS (HCS-FC), les données concernant la fertilité et l'issue de grossesse des femmes présentant une forme non classique (HCS-FNC) sont peu nombreuses et parfois discordantes. On retrouve dans la littérature des résultats divergents à propos de l'impact d'un traitement par glucocorticoïdes, permettant de limiter la production surrénalienne de progestérone et d'androgènes, sur la fertilité et l'issue de grossesse de ces patientes.

Nous avons donc souhaité évaluer, dans un premier temps, l'effet de ce traitement sur la fertilité et les grossesses des patientes présentant une HCS-FNC, et en particulier sur le délai à concevoir, l'issue de grossesse et le déroulement des grossesses jusqu'au terme.

Dans un second temps, nous avons cherché à identifier d'autres paramètres susceptibles d'impacter la fertilité et le projet parental des patientes atteintes d'HCS-FNC.

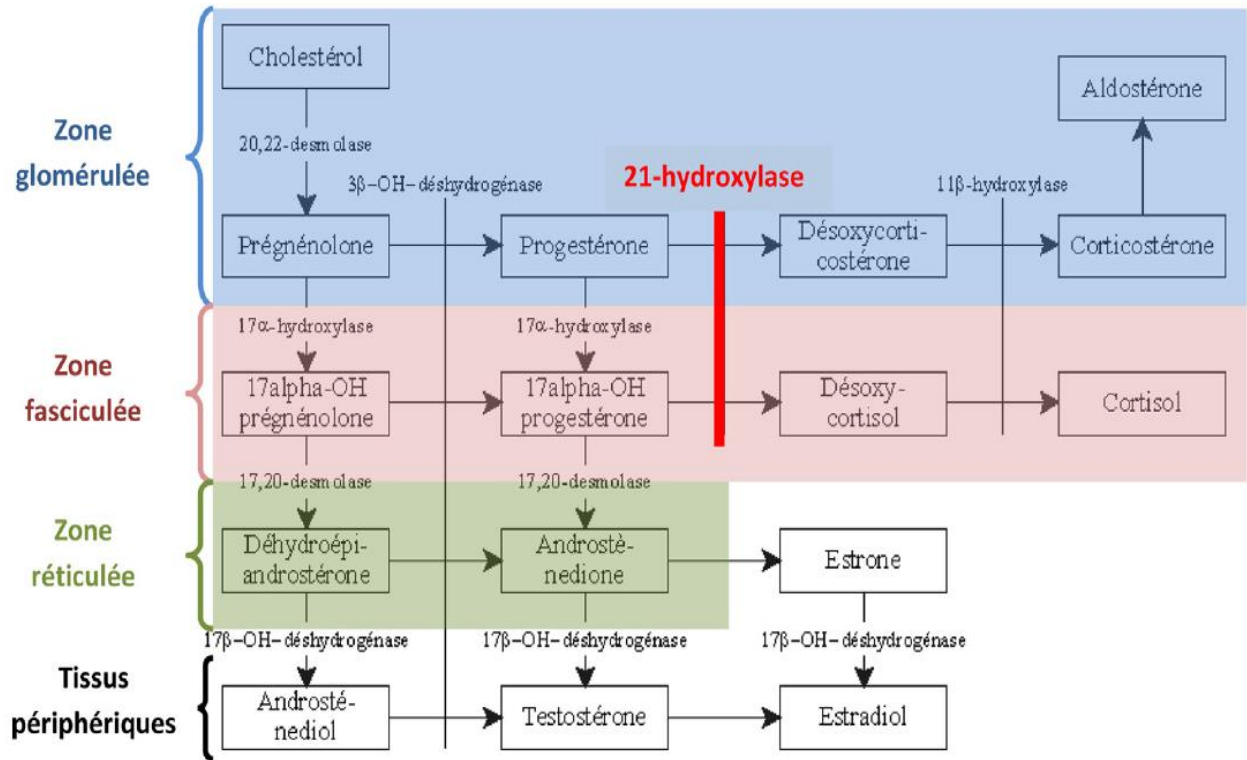


Figure 1 : Différentes étapes et voies de la stéroïdogénèse au niveau de la glande corticosurrénale

D'après G. Robin et al., 2014 [2]

# **I. Généralités sur l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique**

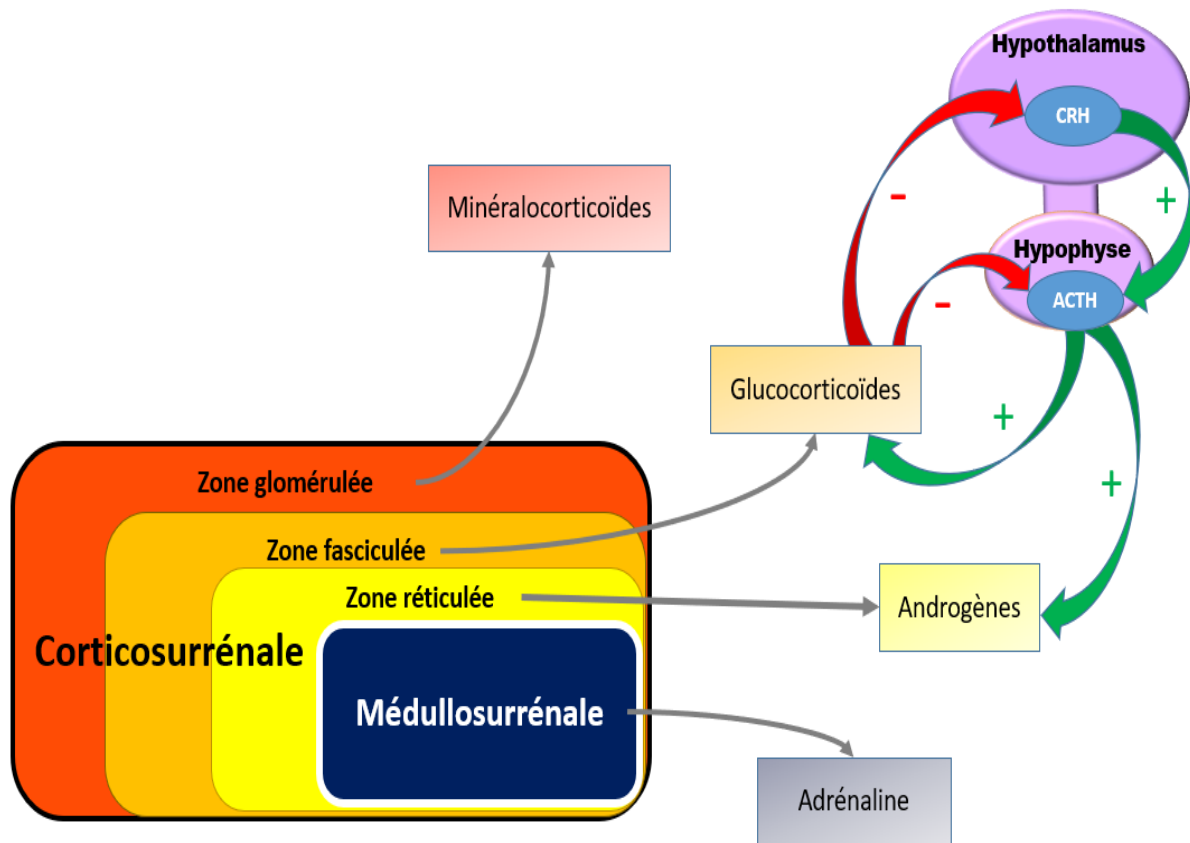
## **I.1. Epidémiologie**

Le déficit en 21-hydroxylase de forme non classique est une des maladies génétiques les plus fréquentes. Sa fréquence est estimée à près de 1/1000, mais d'importantes variations existent en fonction des groupes ethniques et des pays. Ainsi, la prévalence de la maladie est estimée à 3.7 % dans la population Juive Ashkénaze, 1.9 % dans la population Hispanique et 0,1 % dans la population Caucasienne [3].

Chez les femmes présentant une hyperandrogénie, la prévalence est estimée à environ 4-5 % [4–6]. La variabilité des résultats d'une étude à une autre pourrait s'expliquer par des méthodes différentes de dépistage entre les structures hospitalières d'un pays à un autre, principaux lieux de consultation de ces patientes. Dans une méta-analyse de 2017, la prévalence de l'HCS-FNC parmi les femmes présentant une hyperandrogénie était estimée à 4,2% [7].

## **I.2. Physiopathologie**

La corticosurrénale est une glande endocrine impliquée dans la sécrétion de trois classes d'hormones stéroïdes : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, et les androgènes. Elle se décompose en trois zones histologiquement distinctes, chacune impliquée dans la synthèse d'une de ces trois classes d'hormones stéroïdiennes, et il existe une coopération étroite entre les trois compartiments. La synthèse des glucocorticoïdes dans la zone fasciculée, et celle des androgènes surrénaux dans la zone réticulée, sont sous la dépendance de l'axe corticotrope ; la sécrétion des minéralocorticoïdes dans la zone glomérulée, est dépendante du système rénine-angiotensine. Seuls les glucocorticoïdes sont capables d'exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope [2] [Figure 2].



**Figure 2 : Anatomie et physiologie des glandes surrénaliennes**

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone ; ACTH : Hormone AdrénocorticoTropé

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) est impliquée dans plusieurs voies de la stéroïdogénèse surrénalienne. Elle est présente dans les cellules des zones fasciculée et glomérulée de la glande corticosurrénale, permettant la transformation de la 17-hydroxyprogesterone (17OHP) en 11-désoxycortisol, sur la voie de synthèse du cortisol, et de la progestérone en désoxycorticostérone, sur la voie de synthèse de l'aldostérone [Figure 1].

Dans le cas du déficit en 21-hydroxylase, la 21-hydroxylation est diminuée. 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. Cette hypersécrétion d'ACTH va être responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien, ainsi que de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17OHP, puis des androgènes surrénaliens, dont le principal est la  $\Delta 4A$ , la synthèse de ces hormones ne nécessitant pas de 21-hydroxylation [2,8]. Les androgènes surrénaliens, peuvent ensuite être métabolisés en testostérone (T) dans les cellules cibles.

### I.3. Tableau clinique

Selon le degré de déficit enzymatique, il existe plusieurs formes cliniques d'HCS par déficit en 21-hydroxylase, de la forme classique, sévère, à révélation néonatale, à la forme non classique, plus modérée, et révélée plus tardivement [Figure 3]. La forme classique est subdivisée en deux groupes, la forme avec perte de sel et la forme virilisante pure, selon le degré du déficit en aldostérone [1]. Dans la forme non classique, il n'existe ni déficit en aldostérone, ni anomalie de développement des organes génitaux externes (OGE) chez la fille. Il peut ne pas exister non plus de déficit en cortisol dans cette forme, au prix d'une hyperplasie des surrénales, reflétant une surproduction hormonale [9]. Le déficit partiel en 21-hydroxylase est cependant à l'origine d'un excès de production d'androgènes, dans les deux sexes, à la période post-natale, à l'origine d'un large spectre de manifestations cliniques [10].

L'HCS-FNC est diagnostiquée essentiellement chez les femmes, les hommes atteints d'une forme non classique étant le plus souvent asymptomatique. Elle peut se manifester dans l'enfance ou à la période péri- ou postpubertaire [10]. Elle peut également être asymptomatique : est alors nommée « cryptique » et est souvent diagnostiquée dans le cadre d'une enquête familiale [Figure 3].

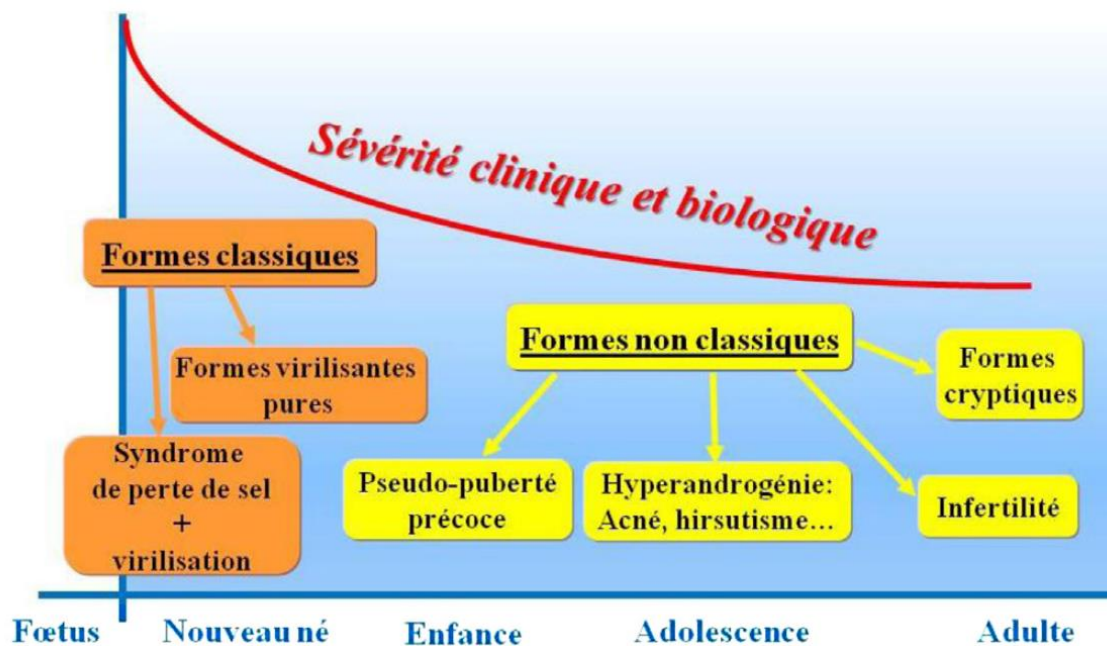


Figure 3 : Différents aspects cliniques des formes classiques et non classiques de déficit en 21-hydroxylase, observés en fonction de l'âge des patientes

*D'après Forest MG et al., 2005 [10]*



Dans l'enfance, les signes cliniques devant faire évoquer le diagnostic d'HCS-FNC sont la prémature pubarche [11,12], définie par l'apparition d'une pilosité pubienne avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, l'acné [13], l'accélération de la vitesse de croissance [14], et l'avance d'âge osseux [15]. Dans les études s'intéressant à l'étiologie des prématures pubarches, le diagnostic d'HCS-FNC par déficit en 21-hydroxylase représente jusqu'à 30 % des cas. Le développement de la pilosité pubienne est décrit dès l'âge de 6 mois [11,12].

Chez l'adolescente et l'adulte, l'excès d'androgènes peut être responsable de manifestations cliniques variables.

L'hirsutisme est le signe le plus fréquent. Il apparaît généralement en période péripubertaire, alors que les besoins en cortisol augmentent. L'estimation de sa prévalence varie entre 60 et 80 % selon les études [16,17]. Une acné est retrouvée dans environ un tiers des cas [18], et une alopécie pour 2 à 8 % des patientes [18,19]. Enfin, une clitoridomégalie est rapportée chez 6 à 20 % des femmes présentant une HCS-FNC [7].

L'hyperproduction d'androgènes peut également avoir un effet, direct ou indirect, sur l'ovaire. Directement, les androgènes peuvent jouer un rôle sur la folliculogénèse ovarienne, par l'intermédiaire de récepteurs aux androgènes, situés au niveau des cellules de la granulosa. Indirectement, leur aromatisation en estrogènes au niveau des tissus périphériques, peut exercer un rétrocontrôle sur l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire, à l'origine d'une perte de la cyclicité de la sécrétion des gonadotrophines, responsable de perturbations de l'ovulation [20]. Plus de 30 à 50 % des patientes atteintes d'HCS-FNC présentent des troubles du cycle avec une dysfonction ovulatoire [18,19]. Dans une étude de 2010, réalisée dans notre service, 8 % des patientes se présentaient avec une aménorrhée primaire, 4 % avec une aménorrhée secondaire et 46 % avec une spanioménorrhée [21]. Les troubles du cycle peuvent être, ou non, associés à une infertilité. Ce chapitre sera traité ultérieurement. Les femmes atteintes d'une HCS-FNC pouvant consulter avec des troubles du cycle, une hyperandrogénie clinico-biologique, et un aspect échographique d'ovaires micropolykystiques (OMPK), le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPMK) est souvent évoqué. Il est donc indispensable, devant tout tableau de SOPMK, d'éliminer un déficit en 21-hydroxylase, d'après les critères de Rotterdam [22].

Par ailleurs, l'excès chronique d'androgènes peut favoriser le développement d'une adiposité abdominale et d'une résistance à l'insuline, qui exacerbent les productions surrénalienne et ovarienne d'androgènes [23,24]. Une étude récente a rapporté une

augmentation des fréquences de l'obésité et du diabète de type 2 chez les patientes atteintes d'HCS-FNC, ainsi qu'une élévation du risque de maladie cardiovasculaire par rapport à la population générale [25]. Ces données demandent toutefois à être confirmées, la taille de la cohorte et le nombre d'évènements étant limités.

#### **I.4. Diagnostic biologique**

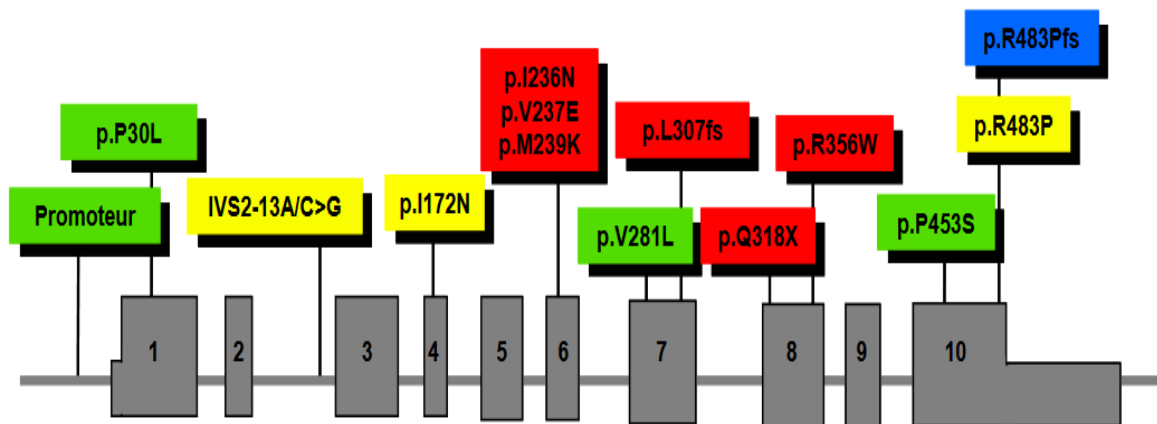
Le diagnostic d'HCS-FNC est biologique et repose sur le dosage plasmatique de la 17OHP, basal d'abord, puis une heure après stimulation par 0,25 mg en intraveineuse directe (IVD) de SynACTHène® éventuellement, le matin à 8h, en première partie de cycle. En effet, il existe une décroissance circadienne du taux de 17OHP, en parallèle de ceux de l'ACTH et du cortisol, et les patientes doivent être explorées en phase folliculaire du cycle, pour éviter la part de sécrétion de 17OHP par le corps jaune. Le prélèvement doit être effectué en l'absence ou à distance d'un traitement par les glucocorticoïdes, car un traitement, même « substitutif », introduit un risque de méconnaître le diagnostic, par l'inhibition de l'axe corticotrope qu'il entraîne [26].

La réalisation systématique du test au SynACTHène® a été discutée dans la littérature. Certaines équipes proposent la valeur seuil de 2 ng/mL de 17OHP basale pour y procéder dans le diagnostic d'HCS-FNC [19,26,27]. Cependant, d'autres études ont rapporté un taux de 8 à 10 % de faux négatifs de ce dosage, c'est-à-dire 8 à 10 % de patients présentant une HCS-FNC malgré des taux de 17OHP inférieurs à 2 ng/mL [18,19,28]. On peut donc conclure que si l'objectif poursuivi par le praticien est d'écarter formellement le diagnostic d'HCS-FNC par déficit en 21-hydroxylase, le dosage de 17OHP basal ne suffit pas et un dosage de cette hormone après stimulation par le SynACTHène® doit être utilisé [26].

Plusieurs valeurs seuils de 17OHP sous SynACTHène® ont été proposées pour le diagnostic d'HCS-FNC. En prenant la valeur seuil de 10 ng/mL, la sensibilité est proche de 100 % [19,26,29]. Ceci explique l'adoption de cette méthode de dépistage par de nombreuses équipes à travers le monde [4–6,9]. Seuls quelques sujets sains, porteurs d'une ou plusieurs mutations sur un seul des deux allèles, peuvent avoir des valeurs de 17OHP supérieures à ce seuil après SynACTHène®, ce qui atténue un peu la spécificité de cette méthode diagnostique [28]. Ce défaut mineur de spécificité sera corrigé par le séquençage du gène *CYP21A2*.

## I.5. Génétique de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Les HCS par déficit en 21-hydroxylase sont dues à des mutations du gène *CYP21A2* codant pour le cytochrome P450c21. Ce gène est situé sur le bras court du chromosome 6, au niveau du locus 6p21.3. Il est constitué de 10 exons et 9 introns et mesure 9,4 kilobases. A proximité, on retrouve une structure génique appelée pseudogène *CYP21A1P*, présentant 98 % d'homologie de séquence dans les introns et 96 % environ dans les exons avec le gène *CYP21A2*. Ce pseudogène favorise des mécanismes de réarrangements géniques au sein du locus, pouvant provoquer de larges délétions ou des processus de conversions géniques au niveau du gène *CYP21A2*. Ces deux mécanismes provoquent des déficits sévères en 21-hydroxylase, et représentent environ 25 % des anomalies moléculaires impliquées dans les HCS. Ils peuvent être mis en évidence par la technique du Southern Blot. Il existe par ailleurs plus de 120 mutations ponctuelles décrites, et pouvant provoquer, selon leurs conséquences sur la fonction enzymatique, des degrés variables d'altération de l'activité catalytique. Ces mutations sont identifiées en biologie moléculaire, par séquençage des 10 exons et des régions introniques périphériques [10,30]. Les plus fréquemment retrouvées sont présentées en [Figure 4].



**Figure 4 : Mutations les plus fréquentes du gène CYP21A2**

*D'après R. Menassa et al., 2009 [31]*

Activité enzymatique résiduelle de la 21-hydroxylase évaluée par des études *in vitro* :

en rouge- 0%, en jaune- 2 à 10%, en vert- 20 à 50%, en bleu- non testé

Les études *in vitro* de l'activité de la 21-hydroxylase, ont montré des degrés variables de déficit en fonction de l'atteinte génique, et ont permis de conclure à une bonne corrélation entre le génotype et le phénotype de la maladie. Certaines atteintes sont responsables de forme

classique (FC) d'HCS et d'autres de forme non classique (FNC). Ainsi, les larges délétions et conversions géniques, ainsi que certaines mutations ponctuelles, entraînent une activité résiduelle nulle de l'enzyme, à l'origine d'une FC avec perte de sel. Si l'activité résiduelle est de 2-5 %, il y a une FC mais sans perte de sel. Dans la FNC, en fonction des mutations, l'activité résiduelle varie entre 15 et 50 % [10].

Le déficit en 21-hydroxylase est une maladie autosomique récessive : un individu n'ayant qu'un seul des deux allèles muté sera considéré comme sain. Les patientes atteintes d'HCS sont homozygotes ou, le plus souvent, hétérozygotes composites, porteuses de deux mutations différentes. L'expression de la maladie étant déterminée par la mutation la moins sévère, la FNC est due soit à la présence de deux mutations entraînant une FNC, soit à celle d'une mutation responsable d'une FC associée à une mutation à l'origine d'une FNC. Cette deuxième configuration représente 60 % des cas en France [28,32–34].

Les mutations sévères peuvent être transmises à la descendance, avec le risque d'avoir un enfant atteint d'une FC, si le conjoint est lui aussi porteur d'une mutation sévère du gène *CYP21A2* à l'état hétérozygote, ce qui est estimé à 1/60 en France. Dès qu'une mutation sévère a été découverte dans une famille, l'information doit circuler afin d'éviter la situation d'urgence occasionnée par une grossesse. Les études familiales permettent en effet de détecter des patientes hétérozygotes asymptomatiques. De plus, l'étude des parents d'une patiente atteinte d'HCS-FNC est parfois nécessaire à la garantie d'un résultat génétique correct pour la patiente elle-même [26].

## **I.6. Prise en charge des patientes**

Devant toute suspicion d'HCS, il est nécessaire d'adresser rapidement la patiente en consultation spécialisée. Ceci est nécessaire à la confirmation du diagnostic, et à une prise en charge au sein d'une équipe multidisciplinaire comprenant des endocrinologues, des gynécologues et des psychologues.

### **I.6.A. Prise en charge globale**

Alors que le traitement par glucocorticoïdes à visée substitutive est indispensable dans les HCS-FC, il n'est pas recommandé actuellement en systématique dans les HCS-FNC. En effet, aucune étude n'indique de façon univoque l'existence d'un surrisque d'insuffisance surrénalienne aiguë chez ces patientes, et il n'y a pas de données montrant un bénéfice thérapeutique du traitement sur la qualité de vie ou sur les comorbidités éventuelles, ni évaluant les effets indésirables potentiels du traitement. La prise en charge thérapeutique proposée aux patientes doit donc tenir compte des symptômes présents, et du besoin contraceptif ou du désir de grossesse [26].

Chez l'enfant, un traitement par hydrocortisone peut être proposé devant des signes cliniques de puberté précoce, et introduit devant une accélération de la vitesse de croissance avec avance d'âge osseux.

Pour lutter contre les signes d'hyperandrogénie chez l'adolescente et l'adulte, deux possibilités existent en théorie : freiner la production surrénalienne excessive d'androgènes par des glucocorticoïdes, ou empêcher l'action de ces androgènes au niveau de leur récepteur par des antiandrogènes [35].

La contraception estroprogestative (COP) contient de l'éthinyl-estradiol, qui exerce un double blocage hypothalamique et hypophysaire des gonadotrophines, et un progestatif, qui assure également un effet antigonadotrope hypothalamique et possiblement hypophysaire. Les taux de LH sont supprimés, ce qui induit une diminution de la production ovarienne thécale d'androgènes, et les taux de Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) sont augmentés, ce qui réduit la fraction libre des androgènes circulants. Le progestatif, selon son type, peut également avoir un effet antiandrogénique. La COP est le traitement de l'hirsutisme modéré chez la femme non ménopausée, en l'absence de contre-indications et de désir de grossesse [36]. Les pilules de 2<sup>ème</sup> génération sont utilisées en 1<sup>ère</sup> intention, puis une pilule de 3<sup>ème</sup> génération comprenant un progestatif antiandrogénique peut être prescrite en seconde intention, en l'absence d'efficacité suffisante.

L'acétate de cyprotérone (CPA), est un progestatif puissant qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de  $\Delta 4A$ , par inhibition de la LH. Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux [36]. Dans le traitement

de l'hirsutisme, deux études contrôlées randomisées ont évalué l'efficacité du CPA associé à un estrogène, comparativement à celle d'un glucocorticoïde. Ces deux études ont montré une efficacité supérieure de l'association CPA-estrogène par rapport aux glucocorticoïdes dans le traitement de l'hirsutisme [37,38]. Le CPA, 20 jours sur 28, associé à un estrogène, est le traitement de l'hirsutisme majeur lorsqu'il retentit gravement sur la vie psychoaffective et sociale, en l'absence de contre-indication, chez la femme non ménopausée. Depuis octobre 2018, suite à la mise en évidence d'un surrisque de méningiome sous traitement, la prescription doit être réévaluée annuellement et la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée. Une imagerie cérébrale par IRM doit être réalisée en début de traitement pour toutes les patientes, et renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans en cas de poursuite du traitement [39].

La spironolactone, anti-hypertenseur aux effets anti-androgéniques, peut être proposée en cas d'effets secondaires, de contre-indication ou d'inefficacité du CPA, sous couvert d'une contraception efficace. Ce traitement est prescrit hors AMM car il n'a jamais été évalué dans le cadre de l'HCS-FNC.

Enfin, des traitements dermatologiques à visée esthétique, comme la décoloration ou le laser, peuvent être proposés en association aux traitements médicamenteux [40].

Si la patiente ne souhaite pas de contraception, et en cas de troubles du cycle, un traitement par dydrogestérone, progestatif naturel, ou par acétate de chlormadinone, macroprogestatif, peut être proposé du 16 au 25<sup>ème</sup> jour du cycle [40].

Enfin, la présence d'un excès pondéral et d'anomalies métaboliques justifie une éducation des patientes aux règles hygiéno-diététiques, et une prise en charge adaptée [40].

Une rencontre avec un psychologue peut également être proposée.

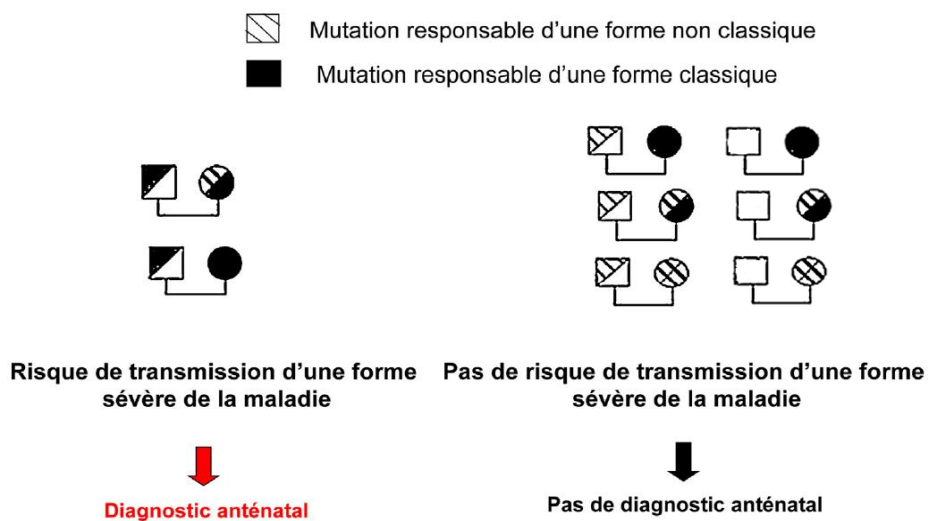
### **I.6.B. Prise en charge dans le cadre d'un désir de grossesse**

Dans le cadre d'un désir de grossesse, un conseil génétique devra être réalisé chez les patientes atteintes d'HCS-FNC, idéalement en amont de l'arrêt de la contraception. En effet, si une patiente présente une hétérozygotie du gène *CYP21A2* avec une mutation sévère, la recherche d'une mutation sévère devra également être entreprise chez son conjoint. Par ailleurs, même si l'infertilité est relative chez ses patientes, un suivi endocrinien et gynécologique au préalable, pourrait permettre d'équilibrer au mieux leur fonction ovarienne.

### I.6.A.a. Conseil génétique

Des études ont révélé qu'en France, près de 60 % des patientes présentant une HCS-FNC portent une mutation sévère sur un de leur deux allèles, avec un risque sur deux de la transmettre à la descendance [28,30]. Or la fréquence des hétérozygotes pour une mutation sévère dans la population générale est estimée à 1/60. Pour une femme atteinte d'HCS-FNC et présentant une mutation sévère, le risque théorique d'avoir un enfant atteint de FC est donc de 1/240, soit 0,4 %. En pratique, ce risque semble même supérieur si on se base sur l'étude de Moran et al. [41] où quatre enfants présentant une HCS-FC sont nés de femmes atteintes d'HCS-FNC, représentant un pourcentage six fois supérieur à celui attendu : 2.5 % au lieu des 0.4 %. De plus, si une lésion sévère est identifiée chez le conjoint, le couple aura un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint d'une FC, soit un risque de 25 %.

De ces données découlent deux recommandations. Tout d'abord, toute femme chez qui le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase de FNC est posé, doit avoir une étude moléculaire du gène *CYP21A2*. Dès le résultat génétique rendu, la patiente, si elle est porteuse d'une mutation sévère du gène, doit être prévenue du risque d'avoir un enfant atteint d'une FC grave, et de la nécessité de rechercher une mutation sévère chez son conjoint, potentiel porteur asymptomatique. Ce dépistage repose sur une analyse génétique du gène *CYP21A2* chez le conjoint. Cette étude génétique doit être programmée bien avant la mise en route du projet parental [42] [Figure 5].



**Figure 5 : Risque de transmission d'une forme classique en fonction du génotype du couple**

*D'après A. Bachelot et al., 2014 [42]*

### I.6.A.b. Prise en charge spécialisée

Le traitement par glucocorticoïdes, par un effet de rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et la Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), réduit la sécrétion des androgènes surrénaliens et de leurs précurseurs, comme la progestérone. Il permet de normaliser les taux d'androgènes dans environ 90 % des cas, et entraîne généralement une amélioration, voire une normalisation des cycles [21]. Par conséquent, un traitement par glucocorticoïdes est proposé, car il permettrait d'améliorer le pronostic des patientes atteintes d'HCS-FNC en terme de fertilité [1,43,44]. Le pronostic obstétrical pourrait également être amélioré par ce traitement, dans l'hypothèse où celui-ci minimiserait le surrisque de FCS potentiel associé à la maladie [21,41,45].

Dans le cadre d'un désir de grossesse, l'équilibre hormonal est vérifié, à distance de la prise d'un traitement antiandrogénique, en début de cycle en cas de cycles réguliers, ou à n'importe quel moment en cas d'absence de survenue des règles depuis au moins 6 semaines. Le bilan comprend les dosages de la FSH, la LH, l'estradiol, la testostérone, la  $\Delta 4A$ , la 17OHP, la progestérone, et éventuellement de la prolactine devant des troubles du cycle, et de l'hormone anti-müllérienne devant une infertilité. Une échographie pelvienne est également réalisée, à la recherche d'ovaires de type OPMK en faveur d'une dystrophie ovarienne [40].

Si la patiente n'est pas déjà traitée par glucocorticoïdes avant le projet parental, et qu'elle présente une dys- ou une anovulation, un traitement par hydrocortisone est introduit. La posologie de l'hydrocortisone peut varier entre 10 et 20 mg par jour, répartis en deux prises. Le traitement sera adapté, dans le but d'atteindre l'équilibre thérapeutique [40]. Celui-ci est défini par la présence de cycles réguliers ovulatoires, associés à une progestérone contrôlée en début de phase folliculaire. Un traitement par acide folique 0.4 mg par jour doit aussi être instauré, conformément aux recommandations dans le cadre d'un désir de grossesse [46]. En l'absence de survenue d'une grossesse sous traitement par glucocorticoïdes seul, un recours aux inducteurs de l'ovulation est indiqué. Un bilan d'infertilité, comprenant au minimum une hystérosalpingographie et un spermogramme est alors à prévoir. En cas de négativité de ce bilan, le citrate de clomifène est recommandé en première intention, puis une stimulation simple peut être envisagée dans un second temps. Enfin, en cas d'anomalie du bilan d'infertilité, ou d'échec de la prise en charge ultérieure, une prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être proposée.

Si un traitement par hydrocortisone peut être bénéfique en période préconceptionnelle et au premier trimestre de la grossesse, son intérêt à partir du deuxième trimestre de la grossesse



n'a pas été évalué. Lorsque le traitement est poursuivi tout au long de la grossesse, il doit être réévalué après l'accouchement. L'allaitement n'est pas contre-indiqué sous traitement.

Lorsque chacun des parents présente une mutation sévère, le couple risque d'avoir un enfant atteint d'HCS-FC, responsable d'une anomalie des OGE à la naissance, lorsque le fœtus est féminin. En effet, l'hyperproduction d'androgènes par la surrénale fœtale est responsable de la virilisation *in utero* d'un fœtus féminin atteint. Cette virilisation débute très tôt, et conduit à une perturbation variable de la morphologie des OGE. La sévérité de l'atteinte est évaluée grâce à la classification de Prader [Annexe 1].

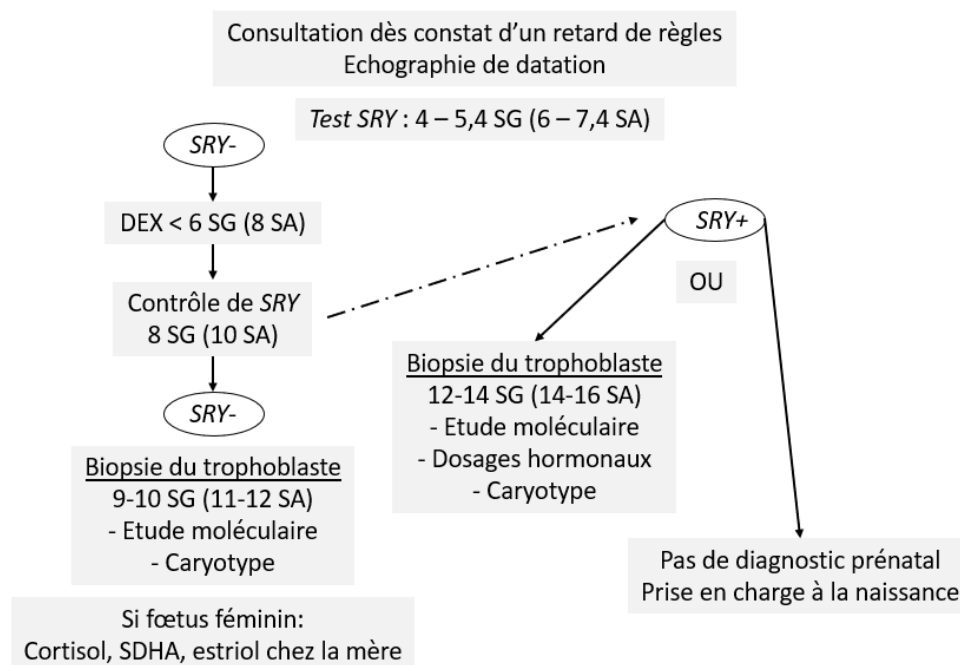
En cas de survenue d'une grossesse à risque, une prise en charge spécifique doit être proposée au couple. Elle comprend, dans un premier temps, une détermination rapide du sexe fœtal par recherche en PCR du gène spécifique du chromosome Y *SRY* sur sang maternel. Le dosage se fait vers 6-7 semaines d'aménorrhée (SA) puis une nouvelle fois vers 10 SA pour confirmation. Le résultat peut être rendu très rapidement, dans les 48 heures environ. L'absence de gène *SRY* oriente donc vers un sexe féminin et le recours à une corticothérapie par dexaméthasone peut être proposée, le plus rapidement possible, pour prévenir le risque de virilisation fœtale. La dexaméthasone, à la posologie de 20 µg/kg par jour, est indiquée dans ce contexte, car ce stéroïde ne se lie pas à sa protéine porteuse, ce qui lui confère une grande biodisponibilité, a un bon transfert placentaire, et n'est pas inactivé par la 11β-hydrostéroïde-déshydrogénase de type 2 placentaire. Le but est de freiner au maximum la surrénale fœtale, pour prévenir une sécrétion excessive d'androgènes, et ce bien avant la date présumée de réceptivité du bourgeon génital aux androgènes, qui se situe entre 8 et 14 SA [2,30].

Dans un second temps, un diagnostic prénatal par biopsie du trophoblaste vers 11 SA, permet un génotypage fœtal, afin de poser ou non le diagnostic d'HCS-FC. Si le génotypage fœtal permet d'exclure formellement le diagnostic de FC, le traitement par dexaméthasone doit être interrompu dans les meilleurs délais. Dans le cas contraire, il doit être poursuivi jusqu'au terme. Si le fœtus est masculin, un diagnostic prénatal par amniocentèse à 16 SA sera discutée, pour faciliter la prise en charge néonatale au cas où le nourrisson serait atteint [2,30] [Figure 6].

Cette prise en charge a montré son efficacité pour prévenir le risque de virilisation des OGE chez les fœtus de sexe féminin atteints d'HCS-FC. Néanmoins, compte-tenu du caractère autosomique récessif de la maladie, une partie des femmes enceintes, et les fœtus filles non atteints, sont traités par excès en attendant le résultat du diagnostic prénatal moléculaire. Or l'administration de dexaméthasone, puissant glucocorticoïde, ne semble pas anodine au cours de la grossesse. Chez la mère, ce traitement peut être responsable notamment d'une prise de

poids, d'un diabète gestationnel, d'une hypertension artérielle, et de troubles du sommeil [47– 51]. Chez l'enfant à naître, des conséquences à long terme du traitement sur le développement cognitif ou sur le plan métabolique sont actuellement très discutées, du fait de résultats contradictoires des études de suivi de ces enfants traités par dexaméthasone, pendant toute ou une partie de la grossesse [52–55]. Certains pays ont donc suspendus cette prescription en attendant les résultats d'études menées à long terme de grande envergure.

La prescription du traitement s'effectue hors AMM et justifie une prise en charge dans un centre de référence. Des conseils diététiques, un régime pauvre en sel, et une surveillance du poids et de la tension artérielle doivent toujours l'accompagner. La surveillance biologique repose sur le dosage, chez la mère, du cortisol, du sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA), androgène produit par la surrénale fœtale, et de l'estriol, issu de l'aromatization du SDHA au niveau placentaire. Les deux parents doivent être informés des bénéfices et des risques du traitement, des limites des connaissances actuelles sur d'éventuels effets secondaires à long terme, et de l'intérêt de faire suivre leur enfant, même non atteint [42].



**Figure 6 : Conduite à tenir anténatale proposée en cas de grossesse avec risque de transmission de déficit en 21-hydroxylase de forme classique à la descendance**

*D'après V. Tardy-Guidollet et al., 2014 [51]*

SG : semaines de grossesse, SA : semaines d'aménorrhée

DEX : Dexaméthasone, SDHA : Sulfate de DéHydroépiAndrostérone

## **II. Fertilité et grossesses chez les patientes présentant une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique**

### **II.1. Mécanismes physiopathologiques pouvant être responsables d'une infertilité et d'une infécondité**

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels [43,56]. Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyperandrogénie surrénalienne, et d'autre part, de l'accumulation des substrats de la 21-hydroxylase, notamment de la progestérone. L'excès d'androgènes, et celui de la progestérone, peuvent induire une dysfonction globale de l'appareil génital féminin, à l'origine d'une hypofertilité. Une augmentation des taux de progestérone, en phase folliculaire ou après désensibilisation de l'axe gonadotrope, permet d'ailleurs de diagnostiquer une HCS-FNC chez certaines patientes, dans les centres de traitement de l'infertilité. [2,57].

L'excès de production d'androgènes surrénaliens peut retentir sur l'axe gonadotrope [Figure 7].

En effet, l'excès de production d'androgènes, de façon directe, ou indirecte par leur conversion en estrogènes au niveau des tissus périphériques, peut induire un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope, à l'origine de troubles ovulatoires plus ou moins marqués selon l'intensité de ce rétrocontrôle [2].

Une partie des androgènes surrénaliens en excès diffuse également au sein du parenchyme ovarien, et serait capable d'induire un trouble de la folliculogénèse, proche de celui observé dans le SOPMK, en agissant localement sur les récepteurs aux androgènes au niveau des cellules de la granulosa [43,56,58].

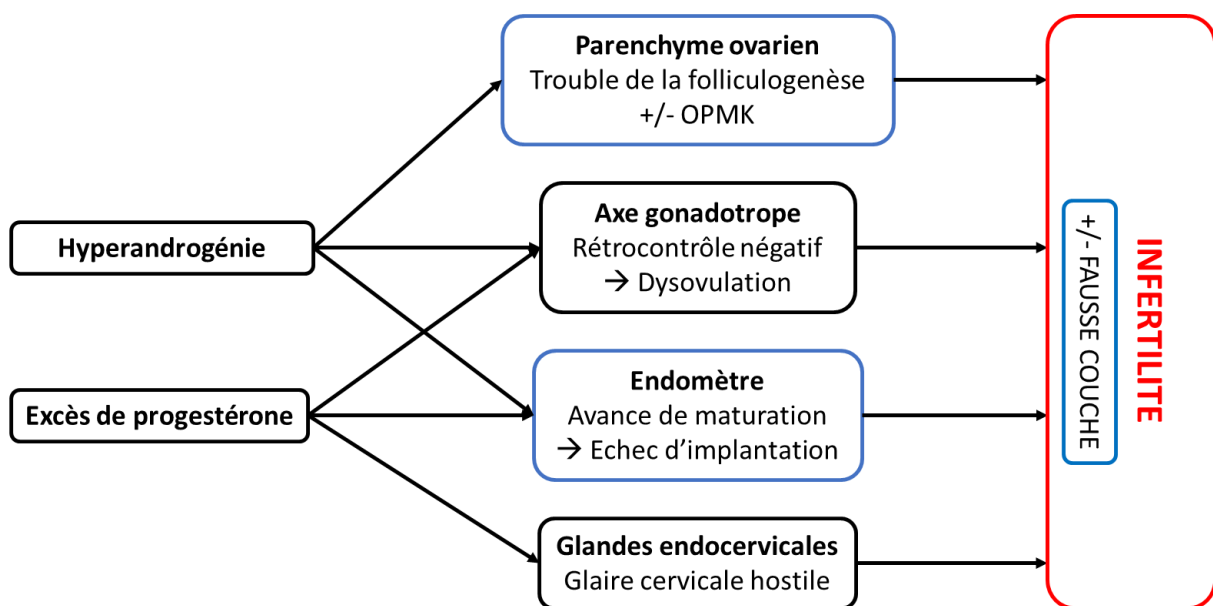
La progestérone surrénalienne en excès, agit quant-à-elle à 3 niveaux, en activant de manière excessive et/ou prématurée les récepteurs à la progestérone [2] [Figure 7].

Le premier niveau d'atteinte concerne l'axe gonadotrope. La progestérone peut induire un rétrocontrôle négatif au niveau des neurones hypothalamiques à GnRH, à l'origine d'une dysovulation. Ce mécanisme d'infertilité exerce son action au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire [43,56,58].

Le second niveau d'atteinte concerne l'endomètre. L'activation continue des récepteurs à la progestérone modifie la croissance de l'endomètre induite par les estrogènes, et est responsable d'une avance de maturation endométriale, délétère pour l'implantation d'un éventuel blastocyste. Il existerait en effet une désynchronisation entre le moment de l'ovulation et l'ouverture de la fenêtre d'implantation [57,59].

Le troisième niveau d'atteinte concerne les glandes endocervicales. Sous l'action de la progestérone, celles-ci sécrètent de manière continue une glaire cervicale plus compacte, hostile à la migration, à la survie et à la capacitation des spermatozoïdes [2].

Les taux élevés de 17OHP n'ont que peu d'effets sur la fertilité féminine, puisque le pouvoir progestatif de cette hormone ne serait que de 1 % par rapport à celui de la progestérone [44,59].



**Figure 7 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité féminine des femmes présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase**

Enfin, les concentrations sériques élevées d'androgènes et de progestérone, pourraient être un facteur de risque de fausses couches précoces et récurrentes. Aux anomalies endométriales secondaires aux taux de progestérone élevés en phase folliculaire, pourrait s'ajouter un problème de qualité ovocytaire, secondaire à l'hyperandrogénie biologique chronique. Une association entre un taux augmenté d'androgènes et une dysfonction

endométriale pouvant compromettre le bon déroulement des stades précoces de l'implantation de l'embryon, a également été rapportée [45,60] [Figure 7].

## **II.2. Données sur les paramètres reproductifs des femmes atteintes**

Trois équipes se sont intéressées aux paramètres reproductifs dans des cohortes de patientes atteintes d'HCS-FNC depuis une quinzaine d'années. Moran et al. ont publié en 2006, une étude internationale multicentrique, à la fois rétrospective et prospective, dont le but était de déterminer la fréquence d'HCS-FC et d'HCS-FNC chez les enfants de mère présentant une HCS-FNC [41]. Puis en 2009, Bidet et al., dans notre service, ont réalisé une étude rétrospective pour évaluer la fertilité des femmes atteintes d'HCS-FNC [21]. Enfin, en 2017, Eyal et al. ont mené une étude rétrospective, en Israël où la population Juive Ashkénaze est très présente, avec pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par glucocorticoïdes sur la fertilité et les paramètres obstétricaux chez les patientes présentant une HCS-FNC [61].

### **II.2.A. Données sur la fertilité**

Dans l'étude de Moran et al. [41], 101 patientes, à l'origine de 203 grossesses, ont été incluses. Des troubles du cycle étaient retrouvés chez 50.5 % d'entre elles au moment du diagnostic, et 21.8 % de ces patientes avaient consulté pour infertilité. 68 % des grossesses ont eu lieu avant le diagnostic d'HCS-FNC et 32 % après. Les patientes étaient traitées par glucocorticoïdes (GC) pour 24 % des grossesses, 3.4 % avant le diagnostic et 20.6 % après. Le recours à un traitement inducteur de l'ovulation a été nécessaire pour 9.4 % des grossesses dont 4.4 % en plus d'un traitement par glucocorticoïdes [Tableau 1].

Dans l'étude de Bidet et al. [21], 187 grossesses ont eu lieu chez 85 patientes. Le motif de consultation était des troubles du cycle pour 61 % des patientes de la cohorte, et une infertilité pour 12 % de ces patientes. 53 % des grossesses ont eu lieu avant le diagnostic d'HCS-FNC et 47 % après. Le taux de grossesse était de 89.5 % et les patientes étaient traitées par hydrocortisone (HC) dans 41 % des cas, tous après le diagnostic. L'incidence cumulée des grossesses, pour les patientes avec projet parental, était de 67 % à 6 mois et de 76 % à un an. L'obtention de 9.6 % des grossesses a nécessité le recours à l'utilisation d'un traitement inducteur de l'ovulation, associé à un traitement par glucocorticoïdes pour 8.0 %. Le traitement par hydrocortisone permettait une diminution significative des taux de testostérone et  $\Delta 4A$ ,

ainsi qu'une normalisation des cycles chez 71 % des patientes. Le génotype des patientes n'influait pas sur leur fertilité [Tableau 1].

Dans l'étude d'Eyal et al. [61], 187 grossesses ont eu lieu chez 72 patientes, dont 48 malgré une infertilité masculine et/ou obtenues par fécondation *in vitro* ayant été exclues pour l'évaluation du délai à concevoir. Une infertilité était présente chez 11.6 % des patientes de la cohorte, au moment du diagnostic. Le taux de grossesse était de 96 % et les patientes étaient traitées par glucocorticoïdes dans 68 % des cas. Il n'y avait pas de différence en terme de délai à concevoir entre le groupe traité par glucocorticoïdes et le groupe non traité :  $3.3 \pm 3$  mois versus  $4 \pm 7$  mois,  $p = 0.43$  [Tableau 1].

## II.2.B. Données sur les grossesses

Dans l'étude de Moran et al. [41], les 101 patientes ont donné naissance à 162 enfants. Le taux de naissances vivantes (NV) était de 81.3 % et une fausse couche spontanée précoce (FCS) est survenue pour 19.2 % des grossesses. Le taux de FCS était significativement supérieur pour les grossesses obtenues avant le diagnostic d'HCS-FNC que pour les grossesses obtenues après le diagnostic : 24.5 % versus 6.2 %,  $p < 0.02$ . En revanche, ce résultat ne peut pas être dû au nombre supérieur de grossesses obtenues sous glucocorticoïdes après le diagnostic, car il n'y avait pas de différence significative en terme de taux de naissances vivantes et de FCS entre les patientes traitées par glucocorticoïdes et les patientes non traitées. Aucune information n'était donnée sur la régularité des cycles et les taux d'androgènes avant ou après diagnostic et avec ou sans traitement. Enfin, parmi les 162 enfants nés de ces femmes atteintes d'HCS-FNC, 4 présentaient une HCS-FC dont 3 ont permis le diagnostic chez la mère, et 24 présentaient une HCS-FNC [Tableau 1].

Dans l'étude de Bidet et al. [21], 82 des 85 patientes ayant obtenu une grossesse, ont donné naissance à 141 enfants. Le taux de naissances vivantes était de 80.5 % et une FCS est survenue pour 19.4 % des grossesses en excluant les grossesses dont l'issue était une interruption volontaire (IVG). Le taux de FCS était significativement inférieur pour les grossesses menées sous hydrocortisone que pour les grossesses non traitées : 6.5 % versus 26.3 %,  $p < 0.01$ . De même en analyse multivariée, le risque de FCS était supérieur en l'absence d'hydrocortisone : OR= 4.5, IC= [1.43-14.2]. Il n'y avait pas de différence concernant le terme entre les grossesses traitées et non traitées. Deux enfants ont présenté une HCS-FC [Tableau 1].

Dans l'étude d'Eyal et al. [61], les 72 patientes enceintes ont eu 135 enfants. Le taux de naissances vivantes était de 79.5 % et le taux de FCS était de 21.6 % en excluant les grossesses

non désirées ou en cours. Il n'y avait pas de différence en terme de taux de FCS entre le groupe traité par glucocorticoïdes et le groupe non traité : 14 % versus 25 %,  $p= 0.13$ . Une tendance à une durée gestationnelle plus courte se dessinait pour les grossesses sous glucocorticoïdes, mais ce résultat n'était pas significatif :  $39.2\pm 2.4$  mois versus  $38.5\pm 1.7$  mois,  $p= 0.07$ . Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de poids de naissance. Enfin, parmi les 162 enfants nés de ces femmes atteintes d'HCS-FNC, un présentait une HCS-FC et 26 une HCS-FNC [Tableau 1].

Au total, la fertilité spontanée des femmes atteintes d'HCS-FNC ne semble pas très altérée. En effet, les taux de patientes consultant pour ce motif sont identiques à ceux observés chez les femmes non atteintes [62], et deux tiers des patientes ayant été enceintes dans l'étude de Moran et al. [41] l'ont été avant le diagnostic d'HCS-FNC. En revanche, l'incidence cumulée des grossesses, évaluée à 76 % à un an dans l'étude de Bidet et al. [21], reste inférieure à celle des femmes ne présentant pas la maladie [2]. L'infertilité féminine en cas d'HCS-FNC est donc relative.

A cette relative infertilité pourrait s'ajouter une augmentation du risque de FCS. En effet, le taux de FCS, dans les 3 études, avoisinait les 20 %, versus 10 à 15 % chez les femmes non atteintes [2]. Dans deux de ces trois études, une diminution du nombre de FCS est décrite après le diagnostic, ou après la mise en route d'un traitement par hydrocortisone. Ce traitement pourrait donc être susceptible d'améliorer le pronostic obstétrical des patientes, bien que cette donnée n'ait pas été affirmé dans la première, ni confirmée dans la troisième étude.

**Tableau 1 : Résultats des trois études sur fertilité et grossesses des patientes atteintes d'HCS-FNC**

NV : naissances vivantes, FCS : fausses couches spontanées, GC : glucocorticoïdes, HC : hydrocortisone

	<b>Moran et al. [41]</b>	<b>Bidet et al. [21]</b>	<b>Eyal et al. [61]</b>
Population	101 patientes incluses ayant eu au moins une grossesse Troubles du cycle : 50.5% ; infertilité : 21.8%	85 patientes ayant eu au moins une grossesse Troubles du cycle : 61% ; infertilité : 12% (données pour la cohorte totale= 190 patientes)	72 patientes ayant eu au moins une grossesse Infertilité : 11,6% (données pour la cohorte totale= 75 patientes)
Prise en charge	GC : 24% des grossesses  Induction de l'ovulation : 9.4% des grossesses dont 4.4% avec GC	HC : 41% des grossesses Normalisation des cycles : 71% des patientes ; ↓ significative Δ4A et T Induction de l'ovulation : 9.6% des grossesses dont 8% avec GC	GC : 68% des grossesses
Fertilité	203 grossesses	Taux de grossesse : 89.5% → 187 grossesses au total Incidence cumulée des grossesses : 73.5% à 6 mois et 83.5% à un an Pas d'influence du génotype	Taux de grossesses : 96% → 187 grossesses au total Pas de différence en terme de délai à concevoir avec ou sans traitement : 3.3±3 mois versus 4±7 mois, p= 0.43 (exclusion infertilité masculine et/ou AMP)
Grossesses	Taux de NV : 81.3%, taux de FCS= 19.2%  Taux de FCS supérieur avant le diagnostic d'HCS : 24.5% versus 6.2%, p<0.02 Pas de différence en terme de taux de FCS avec ou sans traitement Pas information sur régularité des cycles et taux d'androgènes avec ou sans traitement	Taux de NV : 80.5%, taux de FCS= 19.4% (exclusion IVG) Taux de FCS inférieur sous HC : 6.5% versus 26.3%, p<0.01 → risque de FCS augmenté sans traitement : OR= 4.5, IC= 1.43-14.2 Pas de différence concernant le terme avec ou sans HC	Taux de NV : 79.5%, taux de FCS= 21.6% (exclusion IVG et grossesses en cours) Pas de différence en terme de taux de FCS avec ou sans traitement : 14% versus 25%, p= 0.13 Pas de différence concernant le poids de naissance avec ou sans HC
Descendance	162 enfants : 4 HCS-FC et 24 HCS-FNC	141 enfants : 2 HCS-FC	162 enfants : 1 HCS-FC et 26 HCS-FNC



## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Bien que le déficit en 21-hydroxylase de forme non classique soit une des maladies endocriniennes héréditaires les plus fréquentes, peu de données sont actuellement disponibles concernant la fertilité et les grossesses des patientes atteintes. Si les études s'accordent à dire qu'il existe une infertilité relative et un surrisque de fausse couche spontanée précoce potentiel chez les patientes présentant cette pathologie, les résultats concernant l'effet d'un traitement par glucocorticoïdes (GC) sur les paramètres reproductifs sont discordants.

Notre objectif principal a donc été d'étudier la fertilité globale des patientes présentant une HCS-FNC.

Notre objectif secondaire a été d'évaluer l'impact de différents facteurs sur les paramètres reproductifs de ces patientes, et notamment celui du traitement par GC et du statut génétique.

# **PATIENTES ET METHODES**

## **I. Patientes**

Les patientes atteintes d'HCS-FNC ayant consulté dans notre service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, à Paris, entre début janvier 2010 et fin janvier 2019, ont été étudiées. Le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase a été posé devant un taux plasmatique de 17OHP supérieur à 10 ng/mL, basal ou une heure après stimulation par injection de 0.25 mg de SynACTHène® en IVD, le matin en phase folliculaire. Il a ensuite été confirmé par analyse moléculaire du gène *CYP21A2* chez 171 patientes.

Les données ont été collectées de manière rétrospective, à partir des dossiers des patientes. L'âge au diagnostic, ceux de la pubarche, de la télarche et de la ménarche, le bilan biologique au moment du diagnostic, les types de mutations génétiques, et les signes cliniques d'hyperandrogénie ayant conduit au diagnostic ou apparus secondairement au cours du suivi ont été extraits. De même ont été relevés l'IMC, le statut tabagique, et le type de prise en charge au moment de la dernière consultation. Enfin, l'existence d'un projet parental et la gestité ont également été recherchés.

## **II. Méthodes**

### **II.1. Etude de la fertilité et des grossesses**

Parmi l'ensemble des patientes incluses dans l'étude, les informations concernant la fertilité et les grossesses de celles ayant été enceintes, ont été collectées à partir des dossiers. Les données concernant ces patientes ont été vérifiées et complétées, lorsque cela était possible,

soit en consultation, soit au cours d'un appel téléphonique. Un courrier leur a systématiquement été envoyé avant tout contact par téléphone, pour les informer du but de cette démarche.

Outre les données déjà mentionnées précédemment, la présence ou non d'un traitement par glucocorticoïdes (GC) dans le cadre du projet de grossesse, sa posologie le cas échéant, les taux d'hormone et les résultats échographiques avant grossesse, avec ou sans traitement, l'existence d'autres facteurs d'infertilité et d'une aide médicale à la procréation, et enfin le délai à concevoir, ont également été relevés. Ont été recherchés aussi le nombre de grossesse, l'âge des patientes au moment de la grossesse, le nombre d'embryons, l'issue de grossesse, le terme, la voie d'accouchement, le poids de naissance, les complications obstétricales et la présence d'une HCS-FC chez les enfants.

## **II.2. Détermination des paramètres**

### **II.2.A. Cliniques**

Les signes cliniques d'hyperandrogénie pouvaient être une prémature pubarche, une acné, un hirsutisme et des troubles du cycle. La prémature pubarche était définie par l'apparition d'une pilosité pubienne avant 8 ans. La présence d'un hirsutisme était confirmée si le score de Ferriman et Gallwey était évalué supérieur ou égal à 8 [Annexe 2]. Les troubles du cycle pouvaient être une aménorrhée primaire, une aménorrhée secondaire, ou une spanioménorrhée, définie par des cycles supérieurs ou égaux à 35 jours. Une hypertrophie clitoridienne modérée a également pu être constatée au cours d'un examen gynécologique. Au cours du suivi, l'infertilité pouvait être un motif de consultation.

Le surpoids était défini par un IMC compris entre 25 kg/m<sup>2</sup> et 30 kg/m<sup>2</sup>, et l'obésité par un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

Dans le groupe des patientes ayant eu au moins une grossesse, le traitement par GC, lorsqu'il était présent, a été introduit soit en amont du projet parental, pour la prise en charge des signes d'hyperandrogénie, soit dans le cadre du désir de grossesse. La posologie du traitement a été ajustée, sur le plan clinique, en fonction de la régularité des cycles, en préconceptionnel. L'objectif était d'obtenir des cycles réguliers ovulatoires. Pour les patientes

traitées par dexaméthasone, la posologie du traitement a été convertie en équivalent de dose d'hydrocortisone (dose d'hydrocortisone = dose de dexaméthasone x 26.5).

Le délai à concevoir était défini comme le nombre de cycles sans contraception entre le projet de grossesse et la conception. Pour les grossesses ayant eu comme issue une interruption volontaire, ou celles survenues sous contraception, le délai à concevoir était considéré comme non connu. Lorsque qu'un traitement par glucocorticoïdes était introduit dans le cadre d'un désir de grossesse ou qu'une induction de l'ovulation était nécessaire pour obtenir une grossesse, le délai à concevoir était défini comme le nombre de cycles sans contraception entre cette intervention et la conception.

Pour l'issue de grossesse, une fausse couche était considérée comme précoce lorsqu'elle survenait avant ou à 12 semaines d'aménorrhée. A l'inverse, elle était considérée comme tardive au-delà. Le terme fausse couche à répétition était utilisé lorsqu'une patiente présentait au moins 3 fausses couches précoces consécutives.

Enfin, un enfant était considéré comme prématuré lorsqu'il était né avant 37 semaines d'aménorrhée, macrosome lorsqu'il pesait plus de 4000 g à la naissance, et hypotrophe lorsque son poids de naissance était inférieur à 2500 g.

## **II.2.B. Paracliniques**

Sur le plan biologique, la  $\Delta 4A$ , la testostérone totale et la 17OHP ont été mesurées régulièrement au cours du suivi. Dans le cadre d'un désir de grossesse, la progestérone a également été prélevée, en début de phase folliculaire. En cas de traitement par GC, la posologie a été ajustée en fonction des taux de progestérone, de  $\Delta 4A$ , et de testostérone totale, en préconceptionnel. L'objectif était d'atteindre un équilibre thérapeutique, avec une progestérone contrôlée en début de cycle, et des androgènes dans les normes du laboratoire. Le taux de progestérone était considéré comme régularisé lorsqu'il était inférieur à 0.9 ng/mL ; ceux de la  $\Delta 4A$  et de la testostérone totale lorsqu'ils n'excédaient pas 3.2 ng/mL et 0.5 ng/mL, respectivement. La grande majorité des bilans hormonaux étaient réalisés dans le service. La progestérone et la testostérone étaient dosées par immunochimiluminescence (Roche®Cobas) et la  $\Delta 4A$  par extraction puis méthode radioimmunologique (IM0674 Beckmann Coulter).

Une échographie pelvienne pouvait être demandée chez les patientes présentant des troubles du cycle ou une infertilité dans le cadre d'un désir de grossesse, pour évaluer le nombre de follicules ovariens et l'épaisseur endométriale.

L'analyse moléculaire du gène *CYP21A2* a été proposée à toutes les patientes. Après information et signature d'un consentement, un échantillon de sang a été recueilli sur tube EDTA, et techniqué dans le département de Génétique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris, dirigé par le Docteur Bellanné-Chantelot. Les mutations ont été recherchées par séquençage Sanger de la totalité du gène, plus ou moins par technique Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification MLPA, en cas de larges lésions. Les patientes ont été classées en deux groupes : celles présentant deux mutations non sévères (NS) et celles présentant une mutation non sévère associée à une mutation sévère (S). Les mutations V281L, P30L, P453S et du promoteur du gène étaient considérées comme NS, à l'inverse des mutations IVS2-13A/C>G, I172N, Q318X, R356W, L307fs et I236N/V273E/M239K, de la délétion 8-bp, ainsi que des larges délétions et conversions qui étaient considérées comme S. Nous nous sommes appuyés sur les conclusions des compte-rendu d'analyse génétique et sur le travail de Menassa et al. [31] pour classer les autres mutations en NS ou S.

### **II.3. Analyse statistique**

Les résultats des analyses descriptives sont présentés sous forme de nombres d'évènements (pourcentages) pour les variables qualitatives, et sous forme de moyennes  $\pm$  écarts-types ou médianes [minimum-maximum] pour les variables quantitatives, selon leur distribution.

La comparaison entre les groupes a été réalisée, pour les variables qualitatives, au moyen des tests du Chi<sup>2</sup> ou de Fisher, selon la taille des échantillons. Pour les variables quantitatives paramétriques, des t tests ont été effectués, appariés ou non appariés, tandis que pour les variables quantitatives non paramétriques, des tests de Wilcoxon et de Mann-Whitney ont été utilisés, le premier lorsqu'il s'agissait de variables appariées, et le second de variables non appariées. Lorsque la comparaison concernait plus de deux groupes, des tests d'ANOVA ou de Kruskal-Wallis étaient réalisés, en fonction du caractère paramétrique ou non des valeurs.

Des associations entre le délai à concevoir et la présence d'un traitement par glucocorticoïdes, l'âge des patientes au moment de la grossesse, le caractère régulier des cycles et les taux de testostérone,  $\Delta 4A$  et progestérone ont d'abord été recherchées en analyse univariée. De même, la recherche d'associations entre l'issue de grossesse (naissance vivante ou fausse couche) et les différents paramètres cités, a été entreprise. Des analyses multivariées ont été réalisées lorsque plusieurs paramètres étaient associés au délai au concevoir ou à l'issue de grossesse.

Tous les tests étaient de nature bilatérale, avec un seuil de valeur  $p$  de 5 %. L'analyse statistique a été réalisée grâce aux logiciels GraphPad Prism version 8.0.2 (GraphPad Software) et SPSS version 23.0 (IBM). Les graphiques ont été dessinés en utilisant les logiciel GraphPad Prism version 8.0.2 (GraphPad Software) et Microsoft Excel pour Office 365 MSO (16.0.11328.20286) 64 bits.

# RESULTATS

## I. Cohorte globale

Dans cette étude, 175 patientes atteintes d'HCS-FNC vues en consultation dans le service entre début janvier 2010 et fin janvier 2019 ont été incluses.

La médiane de l'âge au diagnostic était de 20 ans [0-60] [Tableau 2]. Celui-ci avait été fait devant des signes cliniques d'hyperandrogénie pour 158 patientes (90.3 %), et dans le cadre d'une enquête familiale pour 15 patientes (8.6 %). Pour 2 patientes (1.1 %), il avait été posé en anténatal, suite à l'observation des organes génitaux externes au cours d'une échographie.

Lors du bilan hormonal ayant permis de diagnostiquer la maladie, la 17OHP basale était de 11 ng/mL [0.2-87.2], et les taux de testostérone et  $\Delta 4A$  de 0.72 ng/mL [0.1-2.0] et 3.8 ng/mL [0.4-17.8] respectivement. Après stimulation par l'ACTH, la 17OHP s'élevait à 40 ng/mL [8.9-190.0] [Tableau 2]. Une valeur de 17OHP basale  $< 2$  ng/mL était retrouvée chez 8 femmes atteintes (4.6 %). Seule une de ces femmes avait été diagnostiquée dans le cadre d'une enquête familiale, les 7 autres présentaient des signes d'hyperandrogénie. A l'inverse, 89 femmes (50.9 %) avaient un taux de 17OHP  $\geq 10$  ng/mL avant stimulation par ACTH.

En ce qui concerne l'analyse génétique, 68 patientes (40.2 %) portaient deux mutations non sévères du gène *CYP21A2* (NS/NS), et 101 patientes (59.8 %) une mutation non sévère associée à une mutation sévère (NS/S) [Tableau 2]. La mutation la plus fréquemment retrouvée était la mutation non sévère V281L, présente chez 148 patientes (87.6 %), dont 48 (32.4 %) pour lesquelles elle était retrouvée à l'état homozygote. Le détail des mutations génétiques retrouvées est présenté en [Annexe 3]. Sur les 8 femmes atteintes présentant une valeur basale de 17OHP  $< 2$  ng/mL, 4 (2.3 %) portaient une mutation sévère associée à une mutation non sévère.

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, hormonales et génétiques des patientes**  
 IMC : indice de masse corporelle, NS : non sévère, S : sévère, DM : données manquantes

Caractéristiques	Cohorte totale 175 patientes		Projet parental 96 patientes	
	Résultats	DM	Résultats	DM
<b>Au moment du diagnostic</b>				
Age au diagnostic (en années)	20 [0.6-60]	0	22 [5-60]	0
Testostérone (en ng/mL)	0.72 [0.1-2.0]	39	0.73 [0.2-2.0]	21
Δ4A (en ng/mL)	3.8 [0.4-17.8]	50	3.7 [1.0-17.8]	29
17OHP (en ng/mL)	11 [0.2-87.2]	18	9.2 [0.2-70]	12
17OHP après SynACTHène® (en ng/mL)	40 [8.9-190.0]	44	38.5 [8.9-108.0]	25
Génétique NS/NS	68 (40.2%)	6	39 (41.5%)	2
Génétique NS/S	101 (59.8%)	6	55 (58.5%)	2
<b>Du diagnostic à l'inclusion</b>				
Acné	77 (44%)	0	35 (36.5%)	0
Hirsutisme	119 (68%)	0	68 (70.8%)	0
Troubles du cycles	108 (62%)	0	59 (61.5%)	0
<i>Aménorrhée primaire</i>	10 (5.7%)	0	6 (6.3%)	0
<i>Aménorrhée secondaire</i>	13 (7.4%)	0	5 (5.2%)	0
<i>Spanioménorrhée</i>	85 (48.6%)	0	48 (50%)	0
Infertilité	22 (12.6%)	0	23 (24.0%)	0
Hypertrophie clitoridienne	8 (4.6%)	0	6 (6.3%)	0
Prémature pubarche	34 (19.4%)	0	9 (9.4%)	0
Age de la pubarche (en années)	9 [0.2-15]	87	10 [5-13]	44
Age de la télarche (en années)	11 [7-15]	90	11 [7-14]	39
Age de la ménarche (en années)	12 [8-18]	14	12 [8-18]	9
<b>A l'inclusion</b>				
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	25.3 [16.3-58.0]	15	26.7 [17.5-58.0]	10
Tabagisme	28 (17.9%)	19	10 (17.4%)	10

Lors du diagnostic, ou secondairement au cours du suivi, 77 patientes (44 %) ont présenté une acné, 119 (68 %) un hirsutisme, 108 (62 %) des troubles du cycle, 22 (12.6 %) une infertilité, et 8 (4.6 %) une hypertrophie clitoridienne modérée [Tableau 2].

Parmi les patientes avec une aménorrhée, 4 présentaient également un hypogonadisme hypogonadotrope. Deux de ces hypogonadismes étaient congénitaux et responsables d'une aménorrhée primaire, l'un lié à une mutation du récepteur à la GnRH, l'autre sans mutation retrouvée. Les deux autres étaient fonctionnels, responsable d'une aménorrhée primaire et en lien avec une hyperactivité physique pour l'un, et à l'origine d'une aménorrhée secondaire et



dû à une anorexie mentale pour l'autre. De même, une patiente présentant une spanioménorrhée souffrait également d'un adénome à prolactine. Les troubles du cycle étaient persistants chez cette patiente après correction de l'hyperprolactinémie.

L'âge de la ménarche était de 12 ans [8-18] [Tableau 2], et l'âge de la pubarche était significativement inférieur à celui de la télarche chez les 70 patientes pour lesquelles nous disposions des deux : 9 ans [0.2-15] versus 11 ans [7-15],  $p < 0.0001$ .

Les patientes mutées NS/S présentaient un tableau clinique globalement plus sévère que celui des patientes mutées NS/NS. Lors du bilan hormonal ayant permis de diagnostiquer la maladie, les taux de testostérone, 17OHP et 17OHP après stimulation par l'ACTH étaient significativement plus élevés chez les patientes présentant une mutation sévère. Lors du diagnostic, ou secondairement au cours du suivi, il n'y avait pas de différence en terme de troubles du cycle ou d'infertilité entre ces deux groupes de patientes, mais les patientes mutées NS/S étaient davantage traitées par GC en dehors d'un projet parental que les patientes mutées NS/NS, même si cette différence n'était pas statistiquement significative (66.3 % versus 52.9 %,  $p = 0.08$ ) [Tableau 3].

**Tableau 3 : Caractéristiques des patientes le statut génétique**

NS : non sévère, S : sévère, DM : données manquantes

Caractéristiques	Patientes NS/NS 68 patientes		Patientes NS/S 101 patientes		p
	Résultats	DM	Résultats	DM	
<b>Au moment du diagnostic</b>					
Age au diagnostic (en années)	22 [0.6-60]	0	17 [0-50]	0	0.09
Testostérone (en ng/mL)	0.61 [0.10-1.37]	10	0.88 [0.1-2.0]	25	<b>0.0005</b>
$\Delta 4A$ (en ng/mL)	3.7 [1.0-10.3]	17	3.8 [0.4-17.8]	29	0.22
17OHP (en ng/mL)	7.6 [1.1-87.2]	4	14 [0.2-76]	12	<b>0.0002</b>
17OHP après SynACTHène® (en ng/mL)	38 [8.9-128]	9	43 [11-190]	30	<b>0.01</b>
<b>Du diagnostic à l'inclusion</b>					
Troubles du cycles	43 (63.2%)	0	62 (61.4%)	0	0.80
Infertilité	10 (14.7%)	0	12 (11.9%)	0	0.59
Traitement par GC hors projet parental	36 (52.9%)	0	67 (66.3%)	0	0.08

Lors de la dernière consultation, l'IMC était de 25.3 kg/m<sup>2</sup> [16.3-58.0] avec 43 patientes (26.9 %) présentant un surpoids et 42 (26.3 %) une obésité, et un tabagisme actif était retrouvé chez 28 patientes (17.9 %) [Tableau 2].

L'âge lors du dernier contact avec les patientes était de 33 ans [17-71] et la durée d'observation rétrospective était de 14 ans [0-50].

## **II. Patientes avec projet parental**

### **II.1. Caractéristiques et prise en charge des patientes avec projet parental**

Parmi les 175 patientes atteintes d'HCS-FNC incluses dans notre étude, 96 patientes ont exprimé un désir de grossesse, représentant 54.9 % de la population [Figure 8].

Les caractéristiques cliniques, hormonales et génétiques de ces patientes sont présentées dans le Tableau 2.

L'âge lors du dernier contact avec ces patientes était de 38 ans [25-71] et la durée d'observation rétrospective était 16 ans [1-50].

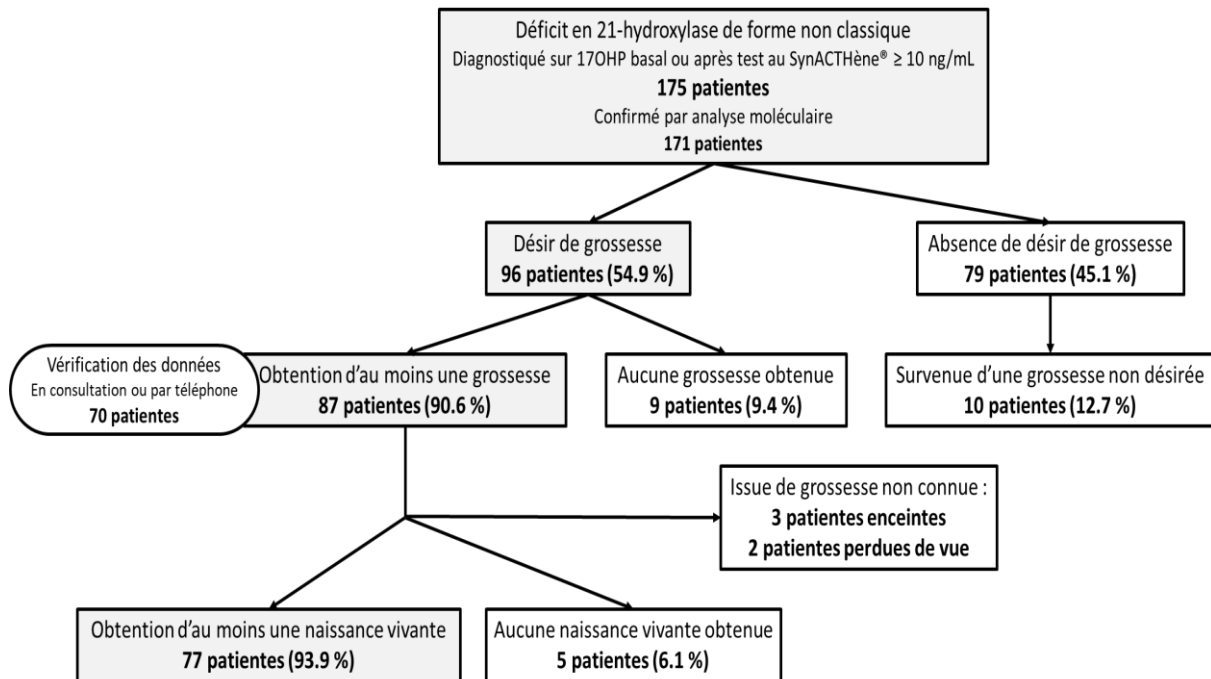
Un traitement par glucocorticoïdes (GC) était présent pour 52 patientes (54.2 %) dans le cadre du projet parental. Ce traitement était l'hydrocortisone (HC) pour 49 patientes (94.2 %) et la dexaméthasone (DXM) pour 3 patientes (5.8 %). Il était présent au préalable pour 31 patientes (59.6 %) et avait été introduit dans ce contexte de projet parental pour 21 patientes (40.4 %). Pour ces patientes, l'introduction du traitement avait eu lieu dès la mention du désir de grossesse, soit  $5.3 \pm 6.2$  mois en moyenne après l'arrêt de la contraception. Pour 20 patientes (20.8 %), le projet parental était survenu avant le diagnostic d'HCS-FNC.

### **II.2. Obtention des grossesses dans le cadre du projet parental**

#### **II.2.A. Etude des patientes**

Parmi les 96 patientes avec projet parental, 87 ont obtenu au moins une grossesse. Le taux de grossesse était donc de 90.6 % dans notre population. Les données concernant la fertilité

et les grossesses de ces patientes ont pu être vérifiées pour 70 (80.5 %) d'entre elles, et les 17 patientes restantes (19.5 %) n'ont pas pu être interrogées car elles ne consultaient plus dans le service au moment du recueil de données et étaient injoignables par téléphone [Figure 8]. L'âge de ces patientes lors de la première grossesse était de 29 ans [17-44].



**Figure 8 : Diagramme de flux**

Neuf des 96 patientes avec projet parental n'ont pas été enceintes (9.4 %) [Figure 8]. Six de ces patientes ont été perdues de vue, n'ayant pas consulté dans le service depuis plus de 5 ans, et 3 d'entre elles bénéficiaient d'une prise en charge en AMP dans le cadre d'une infertilité masculine lors de la dernière consultation. L'âge des patientes au moment du projet parental était de 29.5 ans [20-36] pour ces 6 patientes, et le temps écoulé entre la mention d'un désir de grossesse et le dernier contact dans le service était de 14 mois [4-65]. Les 3 autres patientes sont prises en charge actuellement, avec une dernière consultation dans le service depuis moins de 2 ans. L'une d'entre elles a un désir de grossesse depuis 18 mois et son HCS-FNC a été diagnostiquée dans le cadre d'un bilan d'infertilité, réalisé dans un centre d'AMP où une infertilité masculine a également été diagnostiquée. Les deux autres ont un désir de grossesse depuis 5 ans, mais l'une a consulté pour ce projet parental après 42 ans et l'autre est actuellement prise en charge en AMP, son conjoint présentant une oligoasthénospermie (OATS).

Par ailleurs, 10 patientes ne désirant pas de grossesse ont également été enceintes. Ces patientes ont présenté 11 grossesses, ayant eu pour issue 9 interruptions volontaires de grossesse (IVG) et 1 fausse couche spontanée précoce (FCS). La dernière de ces grossesses était une grossesse extra-utérine (GEU), survenue alors qu'un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU) était en place. Ces 10 patientes ont été exclues des analyses concernant la fertilité.

## **II.2.B. Etude des grossesses**

Les 87 patientes ayant obtenu une grossesse dans le cadre d'un projet parental ont présenté 179 grossesses désirées. Au total, ces 87 patientes avaient obtenu 189 grossesses. Les 10 grossesses non désirées, ayant toutes eu pour issue une IVG, ont été exclues car le délai à concevoir n'était pas connu [Figure 9]. Le taux de grossesse par femme était donc de 1.86 pour celles avec projet parental et 2.06 pour celles ayant effectivement été enceintes.

Parmi les 179 grossesses désirées, 32 ont été obtenues avant le diagnostic d'HCS-FNC (17.9 %) et 147 après le diagnostic (82.1 %) [Figure 9].

Un traitement par GC était présent lors de la survenue de 101 grossesses (56.4 %) et absent pour les 78 grossesses restantes (43.6 %) [Figure 9]. Le traitement était l'HC pour 96 grossesses (95.0 %) et la DXM pour 5 (5.0 %). Il avait été instauré dans le cadre du désir de grossesse spécifiquement pour 39 grossesses (38.6 %) et était présent au préalable pour 62 grossesses (61.4 %). La posologie était de 15 mg/jour [7;30].

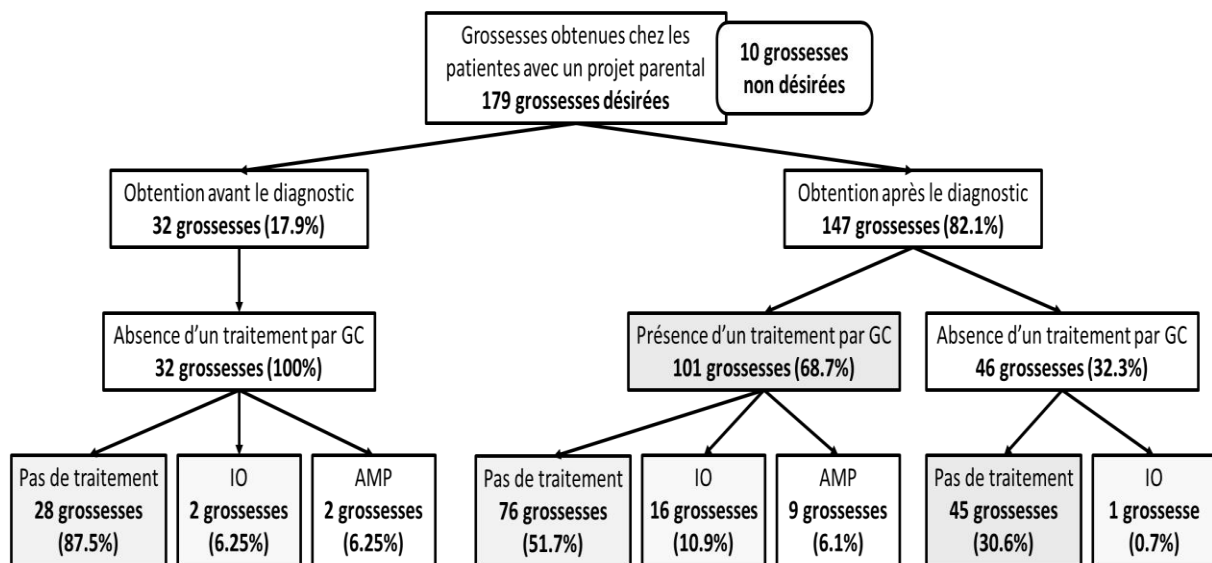
Avant le diagnostic, 28 grossesses étaient spontanées (87.5 %), 2 grossesses ont été obtenues par induction de l'ovulation (IO) (6.25 %) et 2 grossesses suite à une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) (6.25 %). Après le diagnostic, 45 grossesses ont été obtenues sans aucun traitement (30.6 %), 1 par IO seule (0.7 %), 76 sous traitement par GC seul (51.7 %), 16 par IO sous GC (10.9 %) et 9 suite à une prise en charge en AMP sous GC (6.1 %) [Figure 9].

Au total, 19 grossesses avaient donc nécessité une induction de l'ovulation (10.6 %) et 11 grossesses une prise en charge en AMP (6.1 %), chez 11 (12.6 %) et 7 (8.0 %) des 87 patientes ayant été enceintes, respectivement.

Pour induire l'ovulation, un traitement par citrate de clomifène avait été utilisé chez 7 patientes (63.6 %) et avait permis la survenue de 11 grossesses (57.9 %), alors que des stimulations simples avaient été réalisées pour 4 patientes (36.4 %) et avaient permis la

survenue de 8 grossesses (42.1 %). Pour l'une de ces patientes, les stimulations simples avaient débuté sans tentative de traitement par citrate de clomifène au préalable, car elle présentait un hypogonadisme hypogonadotrope lié à une mutation du récepteur à la GnRH.

La prise en charge en AMP a consisté en une insémination intra-utérine pour 3 patientes (42.9 %), à l'origine 3 grossesses (27.3 %), et une fécondation *in vitro* (FIV) ou injection intracytoplasmique de sperme (ICSI) pour 2 patientes (28.6 %), à l'origine de 2 grossesses (18.2 %). Une patiente présentant un hypogonadisme hypogonadotrope sans mutation retrouvée a bénéficié d'une prise en charge par pompe à GnRH et a pu obtenir 3 grossesses (27.3 %). Enfin, une patiente célibataire a réalisé des inséminations intra-utérines avec don de sperme et a ainsi pu obtenir 3 grossesses (27.3 %). Seuls les conjoints des deux patientes ayant réalisé une FIV ou une ICSI présentaient une OATS.



**Figure 9 : Modalités d'obtention des grossesses désirées, avant et après diagnostic**

L'âge des patientes au moment des grossesses était de 30 ans [17-47] et les cycles étaient réguliers pour 62.5 % des grossesses au moment de la conception.

L'information concernant le délai à concevoir était disponible pour 154 des 179 grossesses désirées. Celui-ci était de 6.0 mois [1.0-84.0] au total, et de 4.0 mois [1.0-84.0] en tenant compte uniquement du temps écoulé entre le début d'une prise en charge et la conception, que cette prise en charge soit l'introduction d'un traitement par GC ou une IO.

## **II.3. Suivi obstétrical des grossesses désirées**

### **II.2.A. Etude des patientes**

Parmi les 87 patientes ayant obtenu au moins une grossesse dans le cadre d'un projet parental, 77 ont eu au moins un enfant. En excluant les 2 patientes pour qui l'issue de grossesse n'était pas connue, et les 3 patientes enceintes au moment de l'arrêt de l'étude, le projet parental a pu aboutir pour 84.6 % des femmes qui désiraient une grossesse et 93.9 % des femmes ayant été enceintes [Figure 8]. Les 3 patientes pour qui la grossesse était en cours lors du recueil de données avaient dépassé le terme de 12 semaines d'aménorrhée. L'âge de ces patientes lors de la première grossesse était de 29 ans [17-44].

Quatorze des 96 patientes avec projet parental ne l'ont pas concrétisé (14.6 %) et 5 des 87 patientes ayant été enceintes n'ont pas eu d'enfants (5.7 %). Deux de ces patientes avaient présenté des FCS à répétition, 4 pour l'une et 3 suivies d'une fausse couche tardive (FCT) pour l'autre. Une patiente avait présenté 3 grossesses ayant eu pour issue une FCS, une FCT puis une IVG. Enfin les deux patientes restantes ont fait une FCS pour l'une et une FCT pour l'autre, avant de renoncer à leur projet parental.

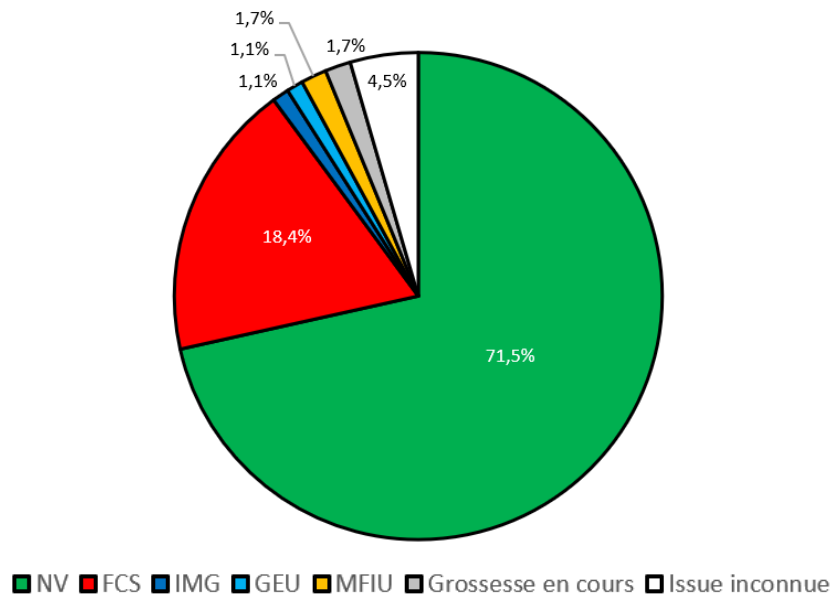
### **II.2.B. Issues des grossesses**

Sur les 179 grossesses désirées, 128 ont abouti à une naissance vivante (NV) (71.5 %), 33 à une FCS (18.4 %), 2 à une interruption médicale de grossesse (IMG) (1.1 %), 2 à une GEU (1.1 %) et 3 à une mort fœtale *in utero* (MFIU) (1.7 %). Trois grossesses étaient en cours, au-delà du premier trimestre, au moment du recueil de données (1.7 %). Huit issues de grossesses n'étaient pas connues (4.5 %) [Figure 10].

Au total, les 179 grossesses désirées ont permis la naissance de 129 enfants. L'une de ces grossesses était en effet une grossesse gémellaire. En excluant les 11 grossesses en cours ou dont l'issue n'était pas connue, le taux de naissance vivante était donc de 76.8 % dans notre population. Les taux de naissance vivante par femme étaient de 1.34 pour celles avec projet parental, 1.48 pour celles ayant effectivement été enceintes, et 1.6 pour celles ayant conçu.

Les causes des IMG étaient la contraction de la rubéole au cours de la grossesse pour l'une des 2 patientes, et le diagnostic d'une malformation rénale sévère chez le fœtus lors d'une

échographie pour l'autre. Une MFIU s'est déroulée dans le cadre d'un HELLP syndrome ; les deux autres étaient d'origine inconnue.



**Figure 10 : Issues obstétricales des grossesses désirées**

Parmi les 128 NV, 77 sont survenues alors que les grossesses avaient été obtenues sous traitement par GC (60.2 %) et 51 alors que les grossesses avaient été obtenues sans traitement (39.8 %). De même pour les 33 FCS, 16 sont survenues alors que les grossesses avaient été obtenues sous traitement par GC (47.1 %) et 17 alors que les grossesses avaient été obtenues sans traitement (52.9 %) [Figure 11].

Les grossesses survenues sous traitement seul ont abouti à 45.3 % des NV (58) et 33.3 % des FCS (11), celles obtenues grâce à une induction de l'ovulation en plus du traitement à 8.6 % des NV (11) et 12.1 % des FCS (4), et celles obtenues par prise en charge en AMP en plus du traitement à 6.3 % des NV (8) et 3.0 % des FCS (1). Les grossesses survenues sans aucun traitement ont abouti à 39.1 % des NV (50) et 39.4 % des FCS (13), celles obtenues par induction de l'ovulation seule à 9.1 % des FCS (3), et celles obtenues par prise en charge en AMP seule à 0.8 % des NV (1) et 3.0 % des FCS (1) [Figure 11].

Les grossesses obtenues sous traitement ont également abouti à 1 IMG, 1 GEU et 1 MFIU. Celles obtenues sans traitement se sont également terminées par 1 IMG, 1 GEU et 2 MFIU. Seule une de ces grossesses, dont l'issue a été une IMG, avaient été obtenue après induction de l'ovulation, sous traitement par GC. Toutes les autres étaient spontanées.

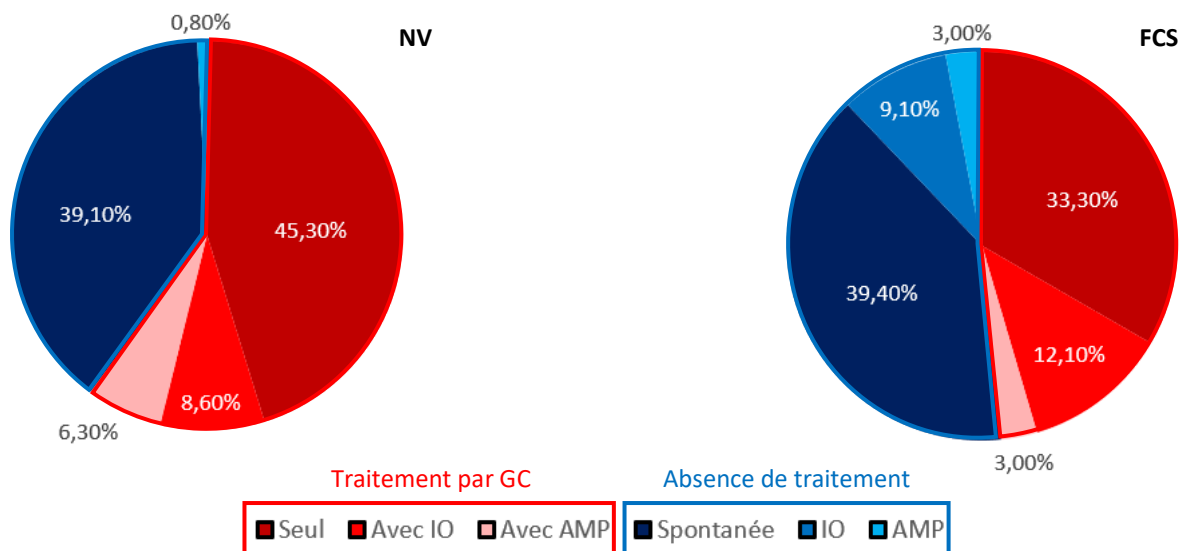


Figure 11 : Mode d'obtention des grossesses désirées en fonction de l'issue obstétricale

### II.2.C. Déroulements des grossesses et accouchements

En excluant les grossesses n'ayant pas été au-delà du terme de 12 semaines d'aménorrhée (SA), 144 grossesses ont été étudiées. Parmi ces grossesses, 84 sont survenues sous traitement par GC (58.3 %) dont 12 associé à une IO (8.3 %) et 8 à une prise en charge en AMP (5.6 %), 59 étaient spontanées (41.0 %) et 1 a été obtenue par prise en charge en AMP seule (0.7 %). Lorsqu'il était présent, le traitement par GC était l'HC pour 80 grossesses (95.2 %) et la dexaméthasone pour 4 grossesses (4.8 %). Il avait été instauré dans le cadre du désir de grossesse spécifiquement pour 35 grossesses (41.7 %) et était présent au préalable pour 49 grossesses (58.3 %). La posologie était de 15 mg/jour [7;30].

L'information concernant les complications obstétricales était disponible pour 117 grossesses. Celles concernant le terme, le poids de naissance et la voie d'accouchement étaient disponibles pour 118, 113 et 121 des 128 grossesses à l'origine d'une NV, respectivement.

Un diabète gestationnel est survenu au cours de 12 grossesses (10.3 %), obtenues chez 8 patientes. Une hypertension artérielle (HTA) gravidique est apparue pour 3 grossesses (2.6 %), une prééclampsie pour 4 grossesses (3.4 %) et une menace d'accouchement prématurée (MAP) pour 5 grossesses (4.3 %). Ces trois dernières complications n'étaient jamais survenues deux fois pour une même patiente.

Le terme était de 39 SA [21;41]. Huit enfants de 8 patientes sont nés prématurés (6.7 %), 4 avant 33 SA (3.4 %) et 4 entre 33 SA et 37 SA (3.4 %). Parmi les 4 naissances avant 33 SA, l'une est survenue à 25 SA et l'enfant est décédé d'un accident vasculaire cérébral dans le post-



partum, et les 3 autres ont eu lieu à 32 SA, à l'issue de la grossesse gémellaire et d'une grossesse singleton. Ces 3 enfants ainsi que ceux nés entre 33 et 37 SA n'ont pas eu de conséquence de la prématurité.

Le poids de naissance de 3240 g [780;4790]. Onze enfants de 8 patientes sont nés macrosomes (9.7 %), dont 3 dans un contexte de diabète gestationnel (2.7 %), 2 d'entre eux étant survenus chez la même patiente. A l'inverse 11 enfants de 10 patientes sont nés hypotrophes (9.7 %), dont 2 dans un contexte de prééclampsie (1.8 %).

Trente-six accouchements ont eu lieu par césarienne (29.8 %), chez 25 patientes.

#### **II.4. Atteinte de la descendance**

Deux des 129 enfants des patientes de la cohorte étaient atteints d'une forme classique d'HCS (1.6 %). Ces deux enfants étaient des filles.

La première était atteinte d'une forme avec perte de sel et virilisation. A la naissance, ses organes génitaux avaient été classés « stade IV » dans la classification de Prader [Annexe 5]. Cette patiente était homozygote pour la mutation sévère IVS2-13A/C>G, avec une mère présentant également la mutation non sévère V281L et un père non muté sur le deuxième allèle.

La deuxième était atteinte d'une forme virilisante pure. A la naissance, le stade III de la classification de Prader caractérisait ses organes génitaux [Annexe 5]. Cette patiente était hétérozygote avec deux mutations sévères : la mutation IVS2-13A/C>G hérité de sa mère, qui présentait également la mutation non sévère P30L, et la mutation I172N hérité de son père, dont le deuxième allèle n'était pas muté.

Les deux grossesses sont survenues avant le diagnostic d'HCS-FNC chez les mères. C'est l'observation des organes génitaux externes des enfants qui a mené à évoquer le diagnostic d'HCS-FC, puis une enquête familiale a été réalisé et a permis le diagnostic d'HCS-FNC chez les mères.

Par ailleurs, une corticothérapie par dexaméthasone a été prescrite au cours de 9 grossesses (5.0 %). Dans tous les cas, elle n'a pas été poursuivie car le sexe du fœtus était masculin ou l'analyse moléculaire permettait d'éliminer une HCS-FC. Seule une de ces grossesses s'est soldée par une FCT, et une HTA gravidique a été retrouvée pour une seconde. Toutes les autres ont été de déroulement normal et se sont terminées par une naissance vivante.

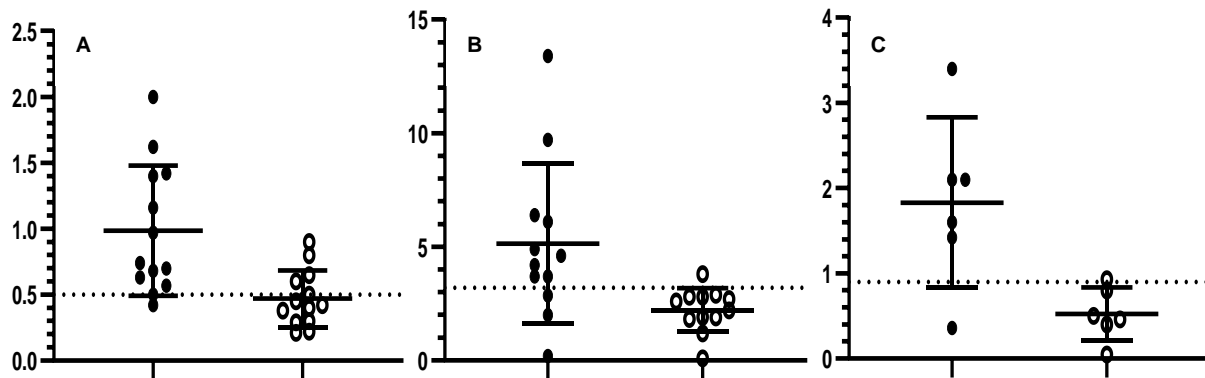
### **III. Facteurs susceptibles d'impacter la fertilité globale des patientes**

Dans ce chapitre, les grossesses non désirées et celles ayant été obtenues grâce à une prise en charge en AMP ont été exclues. Les données concernant 81 patientes, à l'origine de 168 grossesses, ont donc été analysées.

#### **III.1. Impact sur les paramètres clinico-biologiques**

Parmi les 81 patientes ayant obtenu une grossesse désirée hors AMP, 47 (58.0 %) présentaient des troubles du cycle en dehors de toute prise en charge. Sous traitement par GC, 28 de ces patientes normalisaient leur cycle. En excluant les 5 patientes pour qui l'information était manquante, 66.7 % des patientes présentant des troubles du cycle sans traitement, normalisaient leur cycle sous traitement. Les troubles du cycle étaient une aménorrhée pour 7 patientes (8.6 %) et une spanioménorrhée pour 40 patientes (49.4 %). Une normalisation des cycles sous traitement était observée pour 42.9 % des patientes présentant une aménorrhée et 71.4 % des patientes présentant une spanioménorrhée. Le nombre de patientes présentant des cycles réguliers après introduction du traitement était significativement supérieur au nombre de patientes présentant des cycles réguliers avant introduction du traitement : 81.2 % (62) versus 42.0 % (34) respectivement,  $p < 0.0001$ .

Pour certaines patientes un bilan hormonal a pu être réalisé avant et après l'introduction du traitement, en amont de la conception. Le taux d'hormones avant et après traitement chez une même patiente, était ainsi disponible pour 13 patientes pour la testostérone, 12 patientes pour la  $\Delta 4A$  et 6 patientes pour la progestérone. Les taux de ces trois hormones s'abaissaient significativement suite à l'introduction du traitement. Alors qu'ils étaient supérieurs à la norme haute du laboratoire lorsque les patientes n'étaient pas traitées, ils se normalisaient suite à la prise du traitement [Figure 12]. La testostérone passait ainsi de  $0.99 \pm 0.49$  ng/mL à  $0.47 \pm 0.21$  ng/mL ( $p = 0.002$ ) sous traitement, la  $\Delta 4A$  de  $5.1 \pm 3.5$  ng/mL à  $2.2 \pm 0.9$  ng/mL ( $p = 0.01$ ) et la progestérone de  $1.8 \pm 1.0$  ng/mL à  $0.5 \pm 0.3$  ng/mL ( $p = 0.02$ ).



**Figure 12 : Taux de testostérone, de  $\Delta 4A$  et de progestérone avant et après traitement**

En ordonnée : taux d'hormone (en ng/mL), ● avant traitement, ○ après traitement, .... limite haute de la normale  
A : testostérone, B :  $\Delta 4A$ , C : progestérone

Pour les 168 grossesses désirées obtenues hors AMP, l'âge des patientes au moment des grossesses était de 30 ans [17-47].

Les cycles au moment de la conception étaient plus souvent réguliers pour les grossesses obtenues sous traitement par GC que pour les grossesses obtenues sans traitement : 75.3 % (67) versus 50.0 % (38),  $p = 0.0008$ .

De même, les taux de testostérone et de  $\Delta 4A$  étaient plus souvent normaux pour les grossesses survenues sous GC, que pour les grossesses survenues en l'absence de traitement : 76.3 % (29) versus 18.8 % (3),  $p < 0.0001$  pour la testostérone et 80.6 % versus 21.1 %,  $p < 0.0001$  pour la  $\Delta 4A$ . Dans notre analyse, nous n'avons pas considéré les taux de progestérone, ni l'épaisseur endométriale, car trop de données étaient manquantes.

### **III.2. Impact sur le délai à concevoir**

Le délai à concevoir retenu pour les analyses lorsqu'une prise en charge était débutée correspondait au temps écoulé entre le début de cette prise en charge et la conception, qu'il s'agisse de l'introduction d'un traitement par GC d'une IO.

Ce délai à concevoir était connu pour 143 des 168 grossesses. Il était de 6.0 mois [1.0-84.0] au total, et de 4.0 mois [1.0-84.0] en tenant compte uniquement du temps écoulé entre le début d'une prise en charge et la conception, que cette prise en charge soit l'introduction d'un traitement par GC ou une IO. Le taux cumulé de grossesse était de 49.7 % à 3 mois (71

grossesses), 63.6 % à 6 mois (91 grossesses), 83.9 % à 12 mois (120 grossesses) et 90.9 % à 24 mois (130 grossesses).

Le délai à concevoir était de 3.0 mois [1.0-60.0] sous traitement par GC, versus 6.0 mois [1.0-84.0] sans traitement,  $p = 0.04$ . Il était de 3.0 mois [1.0-60.0] pour les grossesses survenues alors que les cycles étaient réguliers en préconceptionnel, versus 6.0 mois [1.0-84.0] pour les grossesses survenues alors que les cycles étaient irréguliers en préconceptionnel,  $p = 0.0009$ .

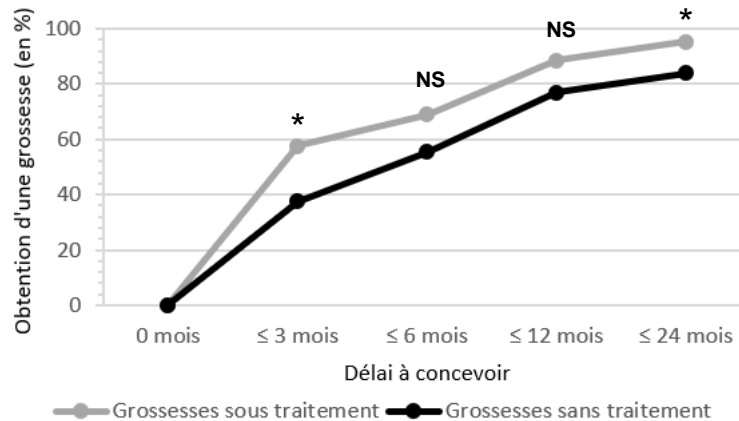
Dans le groupe de grossesses obtenues sous traitement par GC, 57.7 % étaient survenues à 3 mois (50), 69 % à 6 mois (60), 88.5 % à 12 mois (77) et 95.4 % à 24 mois (83). Dans celui des grossesses obtenues sans traitement, 37.5 % étaient survenues à 3 mois (21), 55.4 % à 6 mois (31), 76.8 % à 12 mois (43) et 83.9 % à 24 mois (47). A 3 mois et 24 mois, le nombre de grossesses survenues sous traitement était significativement supérieur au nombre de grossesses survenues sans traitement ( $p = 0.03$  pour les deux temps) [Figure 13].

De plus, l'introduction d'un traitement par GC permettait la survenue d'une grossesse pour 60 % des patientes (6) qui essayaient de concevoir sans traitement depuis au moins un an (10), parmi les patientes pour qui le traitement avait été introduit dans le cadre du désir de grossesse (35). Les 40 % restants (4) ont dû bénéficier d'une IO en plus du traitement pour être enceintes.

La posologie du traitement par GC, répartie en trois groupes,  $\leq 10$  mg/ jour (46 grossesses),  $> 10$  mg/ jour mais  $\leq 20$  mg/jour (42 grossesses), et  $> 20$  mg/jour (9 grossesses), n'impactait pas le délai à concevoir de manière significative. Elle était de 3.0 mois [1.0-60.0] pour le premier groupe, 3.0 mois [1.0-48.0] pour le deuxième et 3.0 mois [2.0-9.0] pour le troisième,  $p = 0.69$ .

En analyse univariée, les facteurs associés au délai à concevoir étaient la présence d'un traitement par GC et la régularité des cycles, avec un raccourcissement de ce délai pour les grossesses survenues sous traitement (coef  $\beta = -0.196$ , IC = [-10.60;-0.97],  $p = 0.019$ ) ou obtenues alors que les cycles étaient réguliers en préconceptionnel (coef  $\beta = -0.191$ , IC = [-10.78;-0.77],  $p = 0.024$ ) [Annexe 4]. En analyse multivariée, la présence du traitement restait associée au délai à concevoir, mais la régularité des cycles ne l'était plus.

L'âge des patientes au moment des grossesses, le statut génétique, le recours à une IO, et les taux de testostérone et  $\Delta 4A$ , n'étaient pas associés au délai à concevoir en analyse univariée [Annexe 4].



**Figure 13 : Taux cumulés de grossesse avec ou sans traitement**

\* :  $p < 0.05$ , NS : non significatif

### III.3. Impact sur les issues de grossesse

L'issue de grossesse était disponible pour 160 grossesses. Il s'agissait d'une NV pour 119 grossesses (74.4 %) et d'une FCS pour 31 grossesses (19.4 %). Sur les 120 grossesses obtenues à 12 mois, 89 se sont terminées par une naissance vivante (74.2 %).

Les taux de testostérone et de  $\Delta 4A$  étaient significativement supérieurs pour les grossesses s'étant soldées par une FCS que pour celles s'étant terminées par une NV en préconceptionnel: 0.78 ng/mL [0.58;1.04] versus 0.39 ng/mL [0.28;0.75],  $p = 0.009$ , et 4.6 ng/mL [3.3;7.4] versus 2.5 ng/mL [1.3;3.9],  $p = 0.009$  respectivement. En parallèle du taux de NV, le taux de FCS était de 6.9 % (2) lorsque les taux de testostérone étaient normaux en préconceptionnel, versus 29.2 % (7) lorsqu'ils étaient anormaux,  $p = 0.03$ . De même, ce taux était de 6.9 % (2) lorsque les taux de  $\Delta 4A$  étaient normaux en préconceptionnel, versus 35 % (7) lorsqu'ils étaient anormaux,  $p = 0.01$ . Enfin, il était de 38.9 % (7) lorsque les grossesses étaient survenues suite à une IO, versus 18.2 % (24) lorsque les grossesses étaient survenues sans,  $p = 0.04$ .

La posologie du traitement pas GC, répartie en trois groupes,  $\leq 10$  mg/ jour (46 grossesses),  $> 10$  mg/ jour mais  $\leq 20$  mg/jour (42 grossesses), et  $> 20$  mg/jour (9 grossesses), n'impactait ni le nombre de NV ni le nombre de FCS de manière significative. Le taux de NV était de 80 % dans le premier groupe, 79.5 % dans le deuxième et 66.7 % dans le troisième,  $p = 0.66$ . Le taux de FCS était de 17.1 % dans le premier groupe, 15.9 % dans le deuxième et 22.2 % dans le troisième,  $p = 0.90$ .

En analyse univariée, le recours à une IO et les taux de testostérone et de  $\Delta 4A$  étaient associés à la survenue d'une FCS, avec une augmentation du taux de FCS en cas de recours à une IO (OR = 2.8, IC = [1.02;7.97],  $p = 0.047$ ) et une diminution de ce taux en cas de baisse des androgènes (OR = 4.8, IC = [1.15;20.34],  $p = 0.032$  pour la testostérone, et OR = 1.4, IC = [1.05;1.81],  $p = 0.021$  pour la  $\Delta 4A$ ) [Annexe 4]. En analyse multivariée, le recours à une IO ne restait pas un facteur statistiquement associé à la survenue d'une FCS, à l'inverse des taux d'hormones. Deux modèles multivariés ont été réalisés, prenant en compte chacun l'une des deux hormones et le recours à une IO. En effet une analyse multivariée prenant en compte les 3 paramètres n'était pas possible, du fait du nombre trop faible de patientes pour lesquelles à la fois le taux de testostérone et celui de  $\Delta 4A$  étaient disponibles.

A l'inverse, pour la survenue d'une NV, ni les taux d'androgènes, ni le recours à une IO n'y était associés en analyse univariée [Annexe 4].

En excluant les deux patientes ayant présenté des fausses couches à répétition, les résultats étaient similaires.

L'âge des patientes au moment des grossesses, le statut génétique, la régularité des cycles et la présence d'un traitement par GC, n'étaient pas associés à l'issue de grossesse en analyse univariée [Annexe 4].

En revanche, le délai à concevoir était associée à l'issue de grossesse en analyse univariée, avec une diminution du taux de FCS et une augmentation du taux de NV en parallèle du raccourcissement du délai à concevoir : OR = 1.0, IC = [1.01;1.06],  $p = 0.015$  pour la survenue d'une FCS et OR = 0.97, IC = [0.95;0.995],  $p = 0.016$  pour la survenue d'une NV.

#### IV.4. Impact sur le déroulement des grossesses et les naissances

Pour cette partie, les grossesses n'ayant pas été au-delà du terme de 12 semaines d'aménorrhée (SA) ont également été exclues : 135 grossesses ont donc été étudiées.

La survenue d'un diabète gestationnel et celle d'une MAP étaient plus fréquentes pour les grossesses obtenues sous traitement que pour les grossesses non traitées. A l'inverse, une HTA gravidique et une prééclampsie étaient moins souvent retrouvées dans le groupe de grossesses traitées, en comparaison au groupe de grossesses non traitées. Aucune de ces différences n'étaient statistiquement significative [Tableau 3].

En excluant les grossesses pour lesquelles un diabète gestationnel était survenu alors que la ou les grossesses antérieures avaient déjà été marquées par un diabète gestationnel chez une même patiente, le taux de cette complication était de 7.8 % dans le groupe de grossesses traitées et de 2.5 % dans le groupe de grossesse non traitées,  $p = 0.40$ .

Pour 5 des grossesses obtenues sous traitement, celui-ci avait été arrêté, une fois le premier trimestre de la grossesse passé. Un diabète gestationnel avait été diagnostiqué pour 3 sur 5 de ces grossesses, dont 2 présentées par la même patiente. A l'inverse aucune MAP n'était survenue pour ces grossesses. L'arrêt du traitement à partir du deuxième trimestre de la grossesse ne permettait pas de diminuer significativement le nombre de complications obstétricales, à type de diabète gestationnel et de MAP :  $p = 0.15$  et  $p > 1.0$ .

**Tableau 4 : Impact du traitement par glucocorticoïdes sur les complications obstétricales**  
DM : données manquantes

Complications obstétricales	Grossesses sous traitement 76 grossesses		Grossesses sans traitement 59 grossesses		p
	Résultats	DM	Résultats	DM	
Diabète gestationnel	7 (10.6%)	10	3 (7.1%)	17	0.74
HTA gravidique	1 (1.5%)	10	1 (2.4%)	17	> 1.0
Prééclampsie	2 (3.0%)	10	2 (4.8%)	17	0.64
MAP	5 (7.8%)	10	0 (0%)	17	0.15

Le terme, le poids de naissance et la voie d'accouchement étaient comparables entre les grossesses obtenues sous traitement et les grossesses obtenues sans traitement. De même, il n'y avait pas plus d'enfants nés prématurées, macrosomes ou hypotrophes dans le groupe de grossesses traitées que dans le groupe de grossesses non traitées [Tableau 4].

En excluant les grossesses pour lesquelles la voie d'accouchement était une césarienne alors que la ou les grossesses antérieures s'étaient déjà ponctuées par une césarienne chez une même patiente, le taux de cette complication était de 24.2 % dans le groupe de grossesses traitées et de 17.1 % dans le groupe de grossesse non traitées,  $p = 0.47$ .

**Tableau 5 : Impact du traitement par glucocorticoïdes sur les paramètres de l'accouchement**  
DM : données manquantes

Accouchement	Grossesses sous traitement 76 grossesses		Grossesses sans traitement 59 grossesses		p
	Résultats	DM	Résultats	DM	
Terme (en SA)	40 [38;40.25]	12	39 [37;41]	17	0.81
<i>Prématurité</i>	2 (3.1%)	12	4 (9.5%)	17	0.21
Poids de naissance (en g)	3300 [2920;3800]	13	3200 [2675;3585]	18	0.17
<i>Macrosomie</i>	6 (9.5%)	13	4 (9.6%)	18	> 1.0
<i>Hypotrophie</i>	4 (4.8%)	13	6 (8.1%)	18	0.67
Césarienne	20 (29.9%)	9	11 (24.4%)	14	0.67



## DISCUSSION

Bien que la forme non classique d'HCS par déficit en 21-hydroxylase soit une des maladies génétiques les plus fréquentes, la fertilité globale des patientes atteintes a peu souvent été étudiée, à l'inverse de la forme classique de cette maladie dont la prévalence est pourtant moindre. De plus, si les rares études traitant de ce sujet s'accordent à dire qu'il existerait une infertilité relative et un surrisque de fausse couche spontanée précoce éventuel, en rapport avec l'hyperandrogénie et l'excès de progestérone caractéristiques de cette pathologie, leurs résultats sont en revanche discordants concernant l'effet d'un traitement par glucocorticoïdes (GC), permettant de limiter la production surrénalienne de ces hormones, sur les paramètres reproductifs [21,41,61].

Nous avons donc mené dans notre centre une étude rétrospective sur 175 patientes atteintes.

Le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase repose sur le dosage plasmatique de la 17OHP, basal d'abord, puis une heure après stimulation par 0,25 mg en IVD de SynACTHène®, lorsque le taux de 17OHP basal est compris entre 2 et 10 ng/mL. Nous avons retrouvé une valeur de 17OHP basale < 2 ng/mL pour 4.6 % de nos patientes et la moitié de ces patientes étaient mutées NS/S. Par conséquent, pour 2.3 % des patientes de notre cohorte, le diagnostic d'HCS-FNC n'aurait pas été posé sans la réalisation d'un test au SynACTHène® malgré une valeur de 17OHP basale < 2 ng/mL, avec un risque d'avoir un enfant atteint d'HCS-FC, si le conjoint portait une mutation sévère. Le principal argument avancé par les opposants à la réalisation d'un test au SynACTHène en systématique chez les patientes présentant une hyperandrogénie étant la non-disponibilité de ce test dans les laboratoires d'analyses médicales [26], sa réalisation pourrait être recommandée en systématique dans les structures hospitalières où le test est disponible, du fait de l'importance des conséquences pour la descendance.

Dans notre cohorte, 200 grossesses sont survenues chez 97 patientes (2.1 grossesses par patiente). Parmi les 96 patientes avec un projet parental, 87 patientes ont été enceintes et ont

présenté 179 grossesses désirées, et 77 patientes ont concrétisé leur projet parental en obtenant 129 naissances vivantes. Notre taux de grossesse était donc de 90.6 % et notre taux de naissance vivante de 76.8 %, en excluant les 11 grossesses en cours ou dont l'issue n'était pas connue.

En terme de fertilité, nos taux de grossesse étaient en accord avec les 3 études antérieures menées sur le sujet : celle de Moran et al. de 2006 [41], où 203 grossesses étaient survenues chez 101 patientes (2.0 grossesses par patiente), celle de Bidet et al. de 2009 [21], où 187 grossesses étaient survenues chez 85 patientes (2.2 grossesses par patiente) avec un taux de grossesse de 89.5 %, et celle d'Eyal et al. de 2017 [61], où 187 grossesses étaient survenues chez 82 patientes (2.3 grossesses par patiente), malgré un taux de grossesse supérieur, de 96 %.

Le taux cumulé de grossesse, en tenant compte uniquement des grossesses désirées obtenues hors AMP, était de 83.9 % à 12 mois dans notre étude, identique à celui retrouvé par Bidet et al. [28] de 83.5 %, mais inférieur à celui de la population générale, évalué à 90 % [2].

Enfin, parmi les 175 patientes de notre cohorte, le taux de consultation pour infertilité était de 12.6 %, comparable à ceux observés dans les études de Bidet et al. [21] et Eyal et al. [61] (11 % et 12 %). En excluant les 79 patientes sans désir de grossesse, il devenait de 19.6 %, proche de celui retrouvé dans l'étude de Moran et al. [41] où seules les patientes avec un désir de grossesse étaient incluses (21.8 %). Ces taux de consultation pour infertilité étaient comparables à ceux observés dans la population Française : 11.8 % dans la population générale [63], et 26.0 % en tenant compte uniquement des femmes avec un désir de grossesse [64]. Nos taux de consultation pour infertilité pourraient cependant être sous-estimés car, suivies régulièrement dans le cadre de leur pathologie, nos patientes n'ont sans doute pas besoin de consulter spécifiquement pour ce motif.

En terme de fécondité, notre taux de naissance vivante, après exclusion des grossesses non désirées et de celles dont l'issue n'était pas connue, était de même globalement similaire à ceux retrouvés dans les 3 études précédentes, dans les mêmes conditions : 79.5 % pour Eyal et al. [61], 80.5 % pour Bidet et al. [21], et 81.3 % pour Moran et al. [41]. La différence minime retrouvée entre ces études et la nôtre, peut s'expliquer par leur nombre plus important de grossesses gémellaires (5, 3 et 4 respectivement, versus 1 dans notre étude), ou par leur nombre moindre d'issues de grossesse inconnues (4 grossesses en cours uniquement dans l'étude d'Eyal et al. [61], et absence ou exclusion des grossesses à l'issue inconnue dans les études de Bidet et al. [21] et Moran et al. [41], versus 11 issues inconnues dans notre étude).

En excluant les grossesses non désirées et celles dont l'issue était inconnue, le taux de fausse couche spontanée précoce était de 20.2 % dans notre cohorte, similaire à ceux des études de Moran [41] et al. de 19.2 %, de Bidet et al. [21] de 19.4 % et de Eyal et al. [61] de 21.6 %. Selon les études choisies pour la comparaison, ces taux pouvaient sembler élevés ou au contraire normaux, puisque le taux de FCS dans la population générale variait grandement d'une étude à une autre, de 10 % à 30 % [65–68].

Pour 56 % des grossesses désirées obtenues dans notre cohorte, les patientes étaient traitées par GC en préconceptionnel. Dans l'étude de Moran et al. [41], il s'agissait de 24 % des grossesses, et dans celle de Bidet et al. [21], de 44 % des grossesses désirées. Dans ces deux études, les taux de grossesses obtenues avant le diagnostic d'HCS-FNC étaient respectivement de 68 % et de 53 %, versus 18 % dans notre étude, pouvant expliquer cette différence, en terme de prise en charge. Dans l'étude d'Eyal et al. [61], 68 % des grossesses désirées étaient survenues sous traitement par GC.

Une induction de l'ovulation a été nécessaire à la survenue de 10.6 % des grossesses désirées dans notre étude, comme pour celles de Moran et al. [41] et de Bidet et al. [21] (9.4 % et 10.3 %), et une prise en charge en AMP à la survenue de 6.1 % des grossesses désirées, soit nettement moins que dans l'étude d'Eyal et al. [61] (26.7 %). Le nombre important de grossesses obtenues en AMP dans cette dernière étude, peut expliquer le taux supérieur de grossesses survenues sous GC, ces patientes ayant nécessairement été suivies dans le cadre de leur projet parental.

Concernant le déroulement des grossesses jusqu'à l'accouchement, les taux de diabète gestationnel dans notre cohorte ou pour les grossesses obtenues sous traitement (10.3 % et 10.6 %), de même que ceux d'HTA gravidique (2.6 % et 1.5 %), de prééclampsie (3.4 % et 3.0 %) et de MAP (4.3 % et 7.8 %) étaient globalement similaires à ceux observés dans la population générale en 2016 (10.8 %, 2.3 %, 2.0 % et 5.4 %, respectivement) [63]. De même, les taux de prématurité dans notre cohorte ou pour les grossesses obtenues sous traitement (5.7 % et 3.1 %), comme ceux de macrosomie (9.6 % et 9.5 %) et d'hypotrophie (9.6 % et 4.8 %) n'étaient pas très différents de ceux observés dans la population générale en 2016 (7.5 %, 6.8 % et 7.5 %, respectivement) [63]. Seul le taux de césarienne semblait supérieur à celui observé dans la population générale en 2016 (27.7 % et 29.9 % versus 20.4 %, respectivement). Ce résultat pourrait être dû à la difficulté de gestion du protocole de supplémentation intra-veineuse par HC des patientes au cours du travail, par les équipes n'ayant pas l'habitude de cette situation.

Nous n'avons cependant aucune information sur le nombre de patientes ayant eu une substitution au cours du travail et notre hypothèse demande donc à être vérifiée.

La prévalence d'HCS-FC chez les enfants des patientes de notre cohorte était de 1.6 %. Ce résultat était globalement similaire à ceux obtenus par Moran et al. [41], Bidet et al. [21] et Eyal et al. [61] (2.5 %, 1.4 %, et 0.6 %) dont les taux augmentaient avec le nombre de grossesse obtenu avant le diagnostic d'HCS-FNC chez les mères.

Dans l'HCS-FNC, l'infertilité et le surrisque de FCS éventuels seraient en rapport avec l'hyperandrogénie surrénalienne d'une part, et l'accumulation des substrats de la 21-hydroxylase, notamment de la progestérone, d'autre part. Les androgènes, convertis en estrogènes au niveau des tissus périphériques, de même que la progestérone, induiraient un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope, à l'origine de troubles ovulatoires. L'excès de progestérone en phase folliculaire serait également responsable d'une avance de maturation endométriale, délétère pour l'implantation d'un éventuel blastocyste [2,56,57,59].

Dans notre étude, deux tiers des patientes présentant des troubles du cycle sans traitement normalisaient leur cycle sous traitement par GC, et les taux d'androgènes et de progestérone, supérieurs à la norme haute du laboratoire lorsque les patientes n'étaient pas traitées, s'abaissaient significativement suite à l'introduction du traitement par GC. Nos données confirmaient celles de Bidet et al. [21], qui avaient déjà observés une normalisation des cycles, en parallèle d'une baisse significative de la testostérone et de la  $\Delta 4A$  sous traitement.

De même pour les grossesses, les cycles au moment de la conception étaient plus souvent réguliers, et les taux de testostérone et de  $\Delta 4A$  plus souvent normaux pour les grossesses obtenues sous traitement par GC, que pour les grossesses survenues en l'absence de traitement, et ce de manière statistiquement significative. Les taux de progestérone et l'épaisseur endométriale n'ont malheureusement pas pu être considérés dans nos analyses, car trop de données étaient manquantes.

Le délai à concevoir, dans notre étude, était associé à la présence d'un traitement par GC et à la régularité des cycles en analyse univariée. En analyse multivariée, la présence du traitement restait associée au délai à concevoir mais la régularité des cycles ne l'était plus. Nos résultats étaient divergents par rapport à ceux retrouvés dans l'étude d'Eyal et al. [61], où le

délai à concevoir était identique que les grossesses aient été obtenues sous traitement par GC ou non. Cependant dans cette étude, 17 grossesses avaient pu être obtenues sous traitement, après échec à concevoir sans traitement. Pour ces grossesses, le délai à concevoir après introduction du traitement était significativement plus court que le temps écoulé à essayer de concevoir sans traitement au préalable. La différence cette étude et la nôtre, peut être due au fait qu'un plus grand nombre de patientes étaient traitées dans le cadre du projet de grossesse dans leur étude.

La posologie du traitement par GC en revanche, n'impactait pas le délai à concevoir de manière significative dans notre étude. De même, l'âge des patientes au moment des grossesses, le statut génétique, le recours à une IO, et les taux de testostérone et  $\Delta 4A$ , n'étaient pas associées au délai à concevoir en analyse univariée. Notre résultat concernant le statut génétique est intéressant car, comme d'autres équipes [34,69], nous avons montré que les patientes mutées NS/S présentaient un tableau clinico-biologique plus sévère que les patientes mutées NS/NS.

La survenue d'une FCS, dans notre étude, était associée au recours à une IO et aux taux de testostérone et de  $\Delta 4A$  en analyse univariée. En analyse multivariée, le recours à une IO ne restait pas associé à la survenue d'une FCS, à l'inverse des taux d'androgènes. Pour la survenue d'une NV, ni le recours à une IO, ni les taux d'androgènes n'y était associés en analyse univariée. Le surrisque de FCS pourrait être dû à une altération de la qualité ovocytaire et à une dysfonction endométriale compromettant le bon déroulement de l'implantation embryonnaire, en lien avec l'hyperandrogénie biologique chronique [45,51].

L'âge des patientes au moment des grossesses, le statut génétique, la régularité des cycles et la présence d'un traitement par GC, n'étaient pas associées à l'issue de grossesse en analyse univariée. La posologie du traitement par GC n'impactait pas non plus le délai à concevoir de manière significative. Nos résultats étaient concordants avec ceux de Moran et al. [41] et ceux d'Eyal et al. [61], qui ne retrouvaient pas non plus de différence en terme de taux de FCS entre les grossesses traitées par GC et les grossesses non traitées. Ils discordaient en revanche avec ceux de Bidet et al. [21], pour qui le taux de FCS était significativement supérieur pour les grossesses non traitées que pour les grossesses traitées par GC, que soient incluses ou non les grossesses obtenues par induction de l'ovulation : 26.3 % versus 6.5 %,  $p < 0.01$ , et 25.2 % versus 4.8 %,  $p < 0.001$ . La différence entre notre étude et celle de Bidet et al. [21] peut être due au fait qu'un plus grand nombre de patientes étaient traitées par GC en préconceptionnel dans notre étude, avec une majorité de patientes pour lesquelles il avait été introduit avant la mention d'un désir de grossesse. Le taux de FCS sous traitement dans l'étude

de Bidet et al., très inférieur à notre taux de FCS sous traitement, pourrait alors refléter un meilleur équilibre thérapeutique avec davantage de taux d'androgènes normalisés en préconceptionnel dans leur étude, où le traitement avait été introduit lorsqu'il était nécessaire à l'obtention d'une grossesse. Notre résultat concernant l'âge des patientes au moment des grossesses était cohérent avec celui d'Eyal et al. [61], qui ne retrouvaient pas non plus d'association entre le taux de FCS et l'âge maternel. Il peut être expliqué par le fait que peu de patientes ont été enceintes tardivement dans notre étude avec seulement 13.1 % des grossesses survenues après l'âge de 35 ans.

Par ailleurs dans notre étude, le délai à concevoir était associée à l'issue de grossesse en analyse univariée. Le traitement par GC étant associé à un raccourcissement du délai à concevoir, et le délai à concevoir à l'issue de grossesse, peut-être n'avons-nous pas montré d'association entre le traitement par GC et l'issue de grossesse, du fait d'une taille insuffisante de notre échantillon. De plus, le délai à concevoir des patientes traitées n'étaient inférieur que de 3 mois par rapport à celui des patientes non traitées.

Enfin dans notre étude, la présence d'un traitement par GC n'impactait pas le déroulement des grossesses, jusqu'à l'accouchement. Nous n'avons en effet pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les taux de complications obstétricales, ni le terme, le poids de naissance et le taux de césarienne, entre les grossesses traitées par GC et les grossesses non traitées. Nos résultats ont confirmé ceux obtenus par Bidet et al. [21] concernant le terme, et ceux obtenus par Eyal et al. [61] concernant le poids de naissance. L'HC, GC dominant dans notre cohorte (95 % des grossesses), ne semble donc pas, à ces doses, impacter le déroulement des grossesses.

Les taux de diabète gestationnel et de MAP, augmentés sous traitement par GC bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative, ne diminuait pas non plus significativement lorsque le traitement était arrêté à partir du deuxième trimestre de la grossesse, en comparaison aux grossesses pour lesquelles il était poursuivi jusqu'au terme.

Selon les résultats d'Eyal et al. [61], la dose de GC pourrait être diminuée, éventuellement jusqu'à l'arrêt du traitement, au cours de la grossesse, en adaptant la posologie aux taux d'androgènes. N'ayant pas démontré de bénéfice du traitement par GC au-delà de 12 SA, nous pensons également qu'il pourrait être arrêté au cours de la grossesse, et notamment à partir de ce terme. De plus, il n'existe pas de preuve d'une insuffisance cortisolique au moment de l'accouchement. Des études complémentaires s'intéressant aux conditions et à la voie d'accouchement, en parallèle de la présence ou non d'une substitution pendant le travail,

pourraient être intéressantes pour renforcer la proposition de ne pas poursuivre le traitement par GC après le premier trimestre de la grossesse.

Par ailleurs, le taux de recours à une IVG était de 10.9 pour 100 femmes dans notre étude, largement supérieur à celui de la population générale, estimé à 1.4 [70]. La majorité de ces grossesses avaient été obtenues en l'absence de traitement par GC (53 %). Ce taux élevé d'IVG pourrait être dû à une observance moindre de leur contraception par les patientes atteintes d'HCS-FNC, dans un contexte de troubles du cycle fréquents à l'origine d'interrogations sur leur fertilité. Dans ce contexte, un des objectifs en consultation devrait être de rassurer les patientes sur leur fertilité permettant ainsi leur adhésion à un moyen contraceptif.

Une des limites de notre étude était le nombre d'informations manquantes, pouvant être à l'origine d'un manque de puissance pour certains résultats, et dû au fait que 19.5 % des patientes ayant obtenu au moins une grossesse n'ont pas pu être recontactées. D'autre part, le tabac et le surpoids sont des facteurs de risque connus d'infertilité [71] et nous ne disposions du statut tabagique et de l'IMC des patientes qu'au moment de la dernière consultation.

En revanche, nous avons été les premiers à nous intéresser en détail aux différents facteurs susceptibles de moduler les paramètres reproductifs des patientes atteintes d'HCS-FNC.

## CONCLUSION

Nos résultats sont en accord avec ceux des études réalisées au préalable sur la fertilité globale des patientes présentant une HCS-FNC. S'il existe une infertilité chez ces patientes, celle-ci semble relative en comparaison aux données disponibles chez les femmes non atteintes, et facilement corrigeable par une prise en charge thérapeutique adaptée.

Dans le cadre d'un projet parental, un traitement par HC est actuellement proposé aux patientes atteintes d'HCS-FNC. L'objectif de ce traitement est une baisse de la sécrétion d'androgènes et de progestérone par un effet de rétrocontrôle sur l'axe corticotrope, qui pourrait améliorer la fertilité et permettre une diminution du taux de FCS chez ces patientes.

Les résultats de notre étude suggèrent que le traitement par HC est bien à l'origine d'une régularisation des cycles, ainsi que d'une baisse significative des taux d'androgènes et de progestérone. Il est également associé à une diminution du délai à concevoir. En revanche, seule la baisse des taux de testostérone et de  $\Delta 4A$  est associée à une diminution du taux de FCS. Enfin, le délai à concevoir est associé à l'issue de grossesse avec une baisse du taux de FCS en parallèle de ce délai. Le déroulement des grossesses et l'accouchement ne semblent pas différer entre les grossesses obtenues sous HC et les grossesses survenues sans traitement.

La prescription d'un traitement par HC semble donc bénéfique pour toutes les patientes dans le cadre d'un désir de grossesse, bien que particulièrement profitable aux patientes présentant des troubles du cycle ou des taux d'androgènes augmentés en préconceptionnel. N'ayant pu déterminer une posologie optimale pour le traitement, sa dose pourra être adaptée à la régularisation des cycles et à la normalisation des taux d'androgènes.

Par ailleurs, le statut génétique n'a d'impact ni sur le délai à concevoir, ni sur l'issue de grossesse, bien que les patientes mutées NS/S aient une présentation clinico-biologique plus sévère que les patientes mutées NS/NS.

Enfin cette étude est l'occasion de rappeler l'importance du conseil génétique et de l'analyse moléculaire du conjoint en préconceptionnel, lorsque la patiente présente une mutation sévère, afin d'éviter la survenue d'une forme classique d'HCS chez la descendance.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245–91. doi:10.1210/edrv.21.3.0398.
- [2] Robin G, Decanter C, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Steroid 21-hydroxylase deficiencies and female infertility: pathophysiology and management. *Gynecol Obstet Fertil* 2014;42:422–8. doi:10.1016/j.gyobfe.2014.04.005.
- [3] Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650–67.
- [4] Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453–62. doi:10.1210/jc.2003-031122.
- [5] Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2–6. doi:10.1210/jc.2005-1457.
- [6] Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:527–33. doi:10.1210/jc.2007-2053.
- [7] Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017;23:580–99. doi:10.1093/humupd/dmx014.
- [8] Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:520–34. doi:10.1016/j.jpag.2017.04.001.
- [9] New MI. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Fertil Steril* 2006;86 Suppl 1:S2. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.005.
- [10] Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol* 2005;66:225–32.
- [11] Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2835–40. doi:10.1210/jc.2009-0314.
- [12] Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1570–4. doi:10.1210/jcem.84.5.5683.
- [13] Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, Jacobs HS, Rustin MH, Honour JW. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:209–15.
- [14] Jääskeläinen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997;41:30–3. doi:10.1203/00006450-199704001-00188.
- [15] Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989;64:1554–8. doi:10.1136/ad.64.11.1554.

- [16] Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2010;94:684–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.025.
- [17] Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4429–38. doi:10.1210/jc.2012-2102.
- [18] Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–74. doi:10.1067/mob.2000.108020.
- [19] Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, Sertedaki A, Maniati-Christidi M, Magiakou A-M, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:543–9. doi:10.1111/cen.12543.
- [20] Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980;36:53–88.
- [21] Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Golmard J-L, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1182–90. doi:10.1210/jc.2009-1383.
- [22] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod Oxf Engl* 2004;19:41–7. doi:10.1093/humrep/deh098.
- [23] Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab TEM* 2007;18:266–72. doi:10.1016/j.tem.2007.07.003.
- [24] Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2009;27:316–21. doi:10.1055/s-0029-1225259.
- [25] Falhammar H, Frisén L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3520–8. doi:10.1210/JC.2015-2093.
- [26] Young J, Tardy V, de la Perrière A-B, Bachelot A, Morel Y, French Society of Endocrinology. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010;71:14–8. doi:10.1016/j.ando.2009.12.009.
- [27] Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915–25.
- [28] Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Tardy V, Billaud L, Laborde K, 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;94:1570–8. doi:10.1210/jc.2008-1582.
- [29] Guidollet-Tardy V. Le déficit en 21-hydroxylase : mise au point de l'exploration moléculaire de 1538 patients et 188 hétérozygotes : corrélations génotype-phénotype. Thesis. Lyon 1, 2002.
- [30] Morel Y, Tardy V, Costa J-M, Forest MG, David M. [21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies]. *Ann Endocrinol* 2003;64:456–70.
- [31] Menassa R. Études fonctionnelles et structurales des mutants du gène CYP21A2 dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. Thesis. Lyon 1, 2009.

- [32] Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:207–13. doi:10.1210/jcem.86.1.7131.
- [33] Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 2000;71:527–34. doi:10.1006/mgme.2000.3036.
- [34] Weintrob N, Brautbar C, Pertzalan A, Josefsberg Z, Dickerman Z, Kauschansky A, et al. Genotype-phenotype associations in non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000;143:397–403.
- [35] Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1233–57. doi:10.1210/jc.2018-00241.
- [36] Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier M-B. Les traitements anti-androgènes. 2010. 2010.
- [37] Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:642–6. doi:10.1210/jcem-70-3-642.
- [38] Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. [Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate]. *Klin Wochenschr* 1990;68:597–601.
- [39] Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome. ANSM. 2018. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-information> (accessed July 2, 2019).
- [40] Haute Autorité de Santé - ALD hors liste - Hyperplasie congénitale des surrénales. 2011. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1058546/ald-hors-liste-hyperplasie-congenitale-des-surrenales?xtmc=hyperplasie%20congen%C3%A9nitale%20des%20surr%C3%A9nales&xtr=1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1058546/ald-hors-liste-hyperplasie-congenitale-des-surrenales?xtmc=hyperplasie%20congen%C3%A9nitale%20des%20surr%C3%A9nales&xtr=1) (accessed July 2, 2019).
- [41] Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3451–6. doi:10.1210/jc.2006-0062.
- [42] Bachelot A, Touraine P. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2014;43:428–37. doi:10.1016/j.lpm.2013.10.006.
- [43] Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002;20:243–8. doi:10.1055/s-2002-35388.
- [44] Bachelot A, Chakhtoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Hormonal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol* 2007;68:274–80. doi:10.1016/j.ando.2007.06.019.
- [45] Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttann F, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:635–9. doi:10.1210/jcem.74.3.1310999.
- [46] Haute Autorité de Santé - Projet de grossesse : consultation préconceptionnelle. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1122036/fr/projet-de-grossesse-consultation-preconceptionnelle](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122036/fr/projet-de-grossesse-consultation-preconceptionnelle) (accessed July 4, 2019).
- [47] Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:75–82.

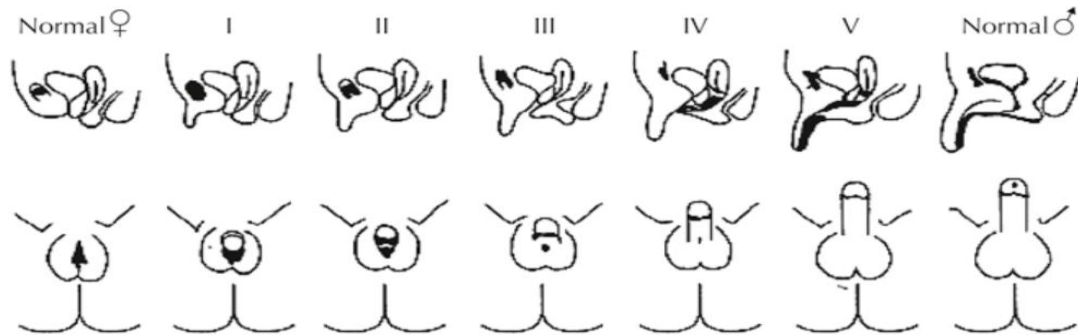
- [48] Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2014–20. doi:10.1210/jcem.80.7.7608248.
- [49] Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzén EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3872–80. doi:10.1210/jcem.83.11.5233.
- [50] New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5651–7. doi:10.1210/jcem.86.12.8072.
- [51] Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, 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. doi:10.1210/jc.2013-2895.
- [52] Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:610–4. doi:10.1210/jc.2002-021129.
- [53] Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wedell A, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:542–8. doi:10.1210/jc.2006-1340.
- [54] Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012;167:103–10. doi:10.1530/EJE-11-0789.
- [55] Wallensteen L, Zimmermann M, Thomsen Sandberg M, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, et al. Sex-Dimorphic Effects of Prenatal Treatment With Dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3838–46. doi:10.1210/jc.2016-1543.
- [56] Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NMML, Sweep CGJ, Hermus ARMM, Otten BJ. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 2006;19:677–85.
- [57] De Ziegler D, Brioschi P-A, Fanchin R, Bulletti C. Confronting the hidden face of progesterone during the follicular phase. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:29–32. doi:10.1023/a:1021258721796.
- [58] Levin JH, Carmina E, Lobo RA. Is the inappropriate gonadotropin secretion of patients with polycystic ovary syndrome similar to that of patients with adult-onset congenital adrenal hyperplasia? *Fertil Steril* 1991;56:635–40. doi:10.1016/s0015-0282(16)54592-0.
- [59] Hoimes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:291–6. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb02034.x.
- [60] Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69:682–90.
- [61] Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Schachter-Davidov A, Israel S, Weintrob N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: Time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:552–6. doi:10.1111/cen.13429.
- [62] Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl* 1991;6:811–6. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433.

- [63] Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46:701–13. doi:10.1016/j.jogoh.2017.09.002.
- [64] Duron S, Slama R, Ducot B, Bohet A, Sørensen DN, Keiding N, et al. Cumulative incidence rate of medical consultation for fecundity problems--analysis of a prevalent cohort using competing risks. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28:2872–9. doi:10.1093/humrep/det293.
- [65] Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018;32:19–29. doi:10.1111/ppe.12417.
- [66] Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003;79:577–84. doi:10.1016/s0015-0282(02)04694-0.
- [67] Sapra KJ, Joseph KS, Galea S, Bates LM, Louis GMB, Ananth CV. Signs and Symptoms of Early Pregnancy Loss. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2017;24:502–13. doi:10.1177/1933719116654994.
- [68] Buck Louis GM, Sapra KJ, Schisterman EF, Lynch CD, Maisog JM, Grantz KL, et al. Lifestyle and pregnancy loss in a contemporary cohort of women recruited before conception: The LIFE Study. *Fertil Steril* 2016;106:180–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.03.009.
- [69] Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S, Israel S, Weintrob N. Adult height of subjects with nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2013;102:419–23. doi:10.1111/apa.12147.
- [70] Vigoureux S. [Epidemiology of induced abortion in France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:1462–76. doi:10.1016/j.jgyn.2016.09.024.
- [71] Dupas C, Christin-Maitre S. Quels sont les facteurs qui modifient la fertilité en 2008 ? /data/revues/00034266/006900S1/08739702/ 2008.

# ANNEXES

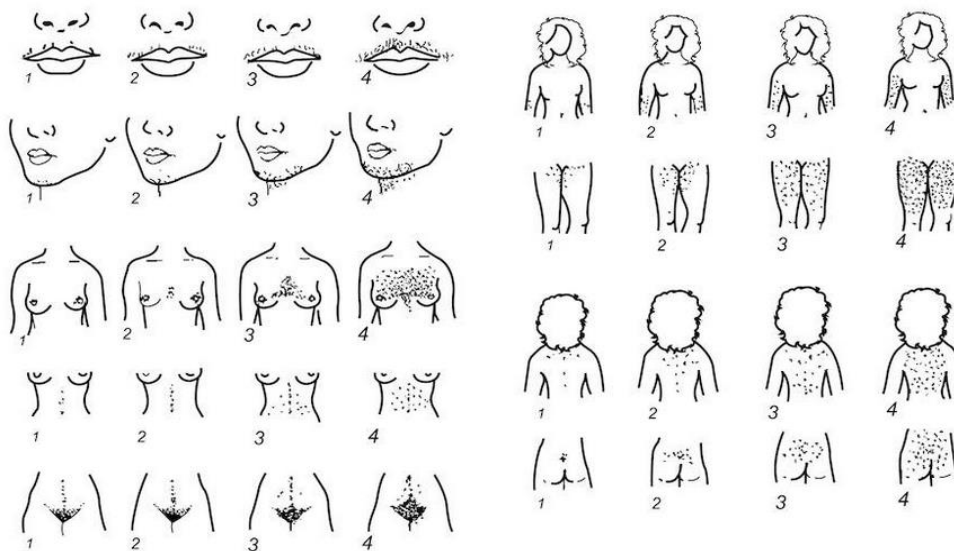
## Annexe 1 : Classification de Prader

D'après Bouvattier C. *Les androgènes : de la conception à la puberté féminine. Médecine Reprod* 2012;14:179-88. doi:10.1684/mte.2012.0426.



## Annexe 2 : Score de Ferriman et Gallwey

D'après Rosenfield RL. *Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. Clin Endocrinol Metab.* 1986 May;15(2):341-62.



### Annexe 3 : Détail de l'analyse moléculaire des patientes de la cohorte totale

Mutations	Fréquence
<b>Non Sévères</b>	
V281L	148 (87.6%)
Homozygote	48 (32.4%)
P30L	8 (4.7%)
P453S	16 (9.5%)
Autre mutation non sévère	15 (8.9%)
<b>Sévères</b>	
IVS2-13A/C>G	21 (12.4%)
I172N	13 (7.7%)
Délétion 8-bp	4 (2.4%)
I236N/V273E/M239K	2 (1.2%)
L307fs	2 (1.2%)
Q318X	10 (5.9%)
R356W	4 (2.4%)
Large délétion	7 (4.1%)
Large conversion	10 (5.9%)
Autre mutation sévère	28 (16.6%)
<b>Données manquantes</b>	6 (3.4%)

### Annexe 4 : Etude des différents facteurs susceptibles d'impacter la fertilité globale des patientes

DAC : délai à concevoir ; NV : naissances vivantes ; FCS : fausses couches spontanées précoces

Age : âge des patientes au moment des grossesses, GC : traitement par glucocorticoïdes ; IO : recours à une induction de l'ovulation ; CR : cycles réguliers en préconceptionnel ; T : testostérone en préconceptionnel ; Δ4A : Δ4A en préconceptionnel

	DAC			NV			FCS		
	Coef β	IC	p	OR	IC	p	OR	IC	p
<b>Age</b>	0.011	[-0.49;0.56]	0.895	0.10	[0.93;1.07]	0.928	1.03	[0.95;1.11]	0.533
<b>GC</b>	-0.196	[-10.60;-0.97]	<b>0.019</b>	1.6	[0.78;3.26]	0.198	0.7	[0.33;1.58]	0.411
<b>IO</b>	-0.023	[-8.03;6.08]	0.785	0.4	[0.16;1.13]	0.086	2.8	[1.02;7.97]	<b>0.047</b>
<b>CR</b>	-0.191	[-10.78;-0.77]	<b>0.024</b>	0.98	[0.46;2.08]	0.951	0.9	[0.40;2.11]	0.840
<b>T</b>	0.372	[4.49;24.90]	0.267	0.4	[0.12;1.50]	0.180	4.8	[1.15;20.34]	<b>0.032</b>
<b>Δ4A</b>	0.257	[-0.20;3.63]	0.163	0.8	[0.61;1.01]	0.058	1.4	[1.05;1.81]	<b>0.021</b>
<b>DAC</b>				0.97	[0.95;0.995]	<b>0.016</b>	1.03	[1.01;1.06]	<b>0.015</b>

**Etude de la fertilité et des grossesses dans une cohorte de femmes présentant une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase de forme non classique**

**Fertility and pregnancies studies in a cohort of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency**

**Introduction :** La fertilité des patientes avec hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique (HCS-FNC) a peu été étudiée. L'hydrocortisone (HC) pourrait diminuer le délai à concevoir et le taux de fausses couches (FCS) chez ces patientes. Notre objectif principal était d'étayer les données sur le sujet. Notre objectif secondaire était d'identifier des facteurs susceptibles d'impacter les paramètres reproductifs, avec un intérêt particulier pour l'HC et le statut génétique.

**Patientes et méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective incluant 175 patientes atteintes d'HCS-FNC confirmée par la génétique, ayant consulté dans notre centre entre 2010 et 2019.

**Résultats :** Parmi les 96 patientes avec projet parental, 87 ont présenté 179 grossesses désirées, dont 56% sous traitement et 44% sans, et 77 ont obtenu 129 naissances vivantes. Deux tiers des patientes régularisaient leur cycle, et les taux d'androgènes et de progestérone diminuaient significativement, suite à l'introduction d'HC. Ce traitement était associé à un raccourcissement du délai à concevoir (coef  $\beta = -0.196$ , IC = [-10.7;-0.91],  $p = 0.021$ ). Les taux d'androgènes et le délai à concevoir étaient associés à l'issue de grossesse, avec une diminution du taux de FCS en parallèle de leur baisse (OR = 4.8, IC = [1.15;20.34],  $p = 0.021$  pour la testostérone, OR = 1.4, IC = [1.05;1.81],  $p = 0.02$  pour la  $\Delta 4A$ , et OR = 1.03, IC = [1.01;1.06],  $p = 0.015$  pour le délai à concevoir). Il n'y avait pas de différence en terme de complications obstétricales entre les grossesses traitées ou non. Le statut génétique n'avait d'impact ni sur le délai à concevoir ni sur l'issue de grossesse, bien que les patientes avec mutation sévère aient une présentation plus symptomatique que les patientes sans.

**Discussion :** L'infertilité est relative chez les patientes atteintes d'HCS-FNC. Dans le cadre d'un désir de grossesse, l'HC semble bénéfique, notamment pour les patientes présentant des troubles du cycle et des taux élevés d'androgènes en préconceptionnel.

**Introduction:** Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia (NCAH) has been poorly studied. Hydrocortisone (HC) may decrease the time to conceive and the rate of miscarriage in these patients. The main objective of our study was to support the data on the subject. The secondary objective was to identify factors that could impact reproductive parameters, with a particular interest in HC and genetic status.

**Patients and methods:** A retrospective study was conducted, involving 175 patients with NCAH confirmed by genetics, having consulted in our center between 2010 and 2019.

**Results:** Among the 96 patients with parental project, 87 presented 179 desired pregnancies, 56% under treatment and 44% without, and 77 obtained 129 live births. Two-thirds of the patients regularized their cycle, and the levels of androgens and progesterone decreased significantly, following the introduction of HC. This treatment was associated with a shortening of the time to conceive (coef  $\beta = -0.196$ , IC = [-10.7; -0.91],  $p = 0.021$ ). The androgen levels and the time to conceive were associated with the outcome of pregnancy, with a decrease in the rate of miscarriage in parallel with their decrease (OR = 4.8, IC = [1.15, 20.34],  $p = 0.021$  for testosterone, OR = 1.4, IC = [1.05, 1.81],  $p = 0.02$  for  $\Delta 4A$ , and OR = 1.03, IC = [1.01, 1.06],  $p = 0.015$  for the time to conceive). There was no difference in terms of obstetric complications between treated and untreated pregnancies. Genetic status had no impact on pregnancy outcome or time to conceive, although patients with severe mutation had a more symptomatic presentation than patients without.

**Discussion:** Infertility is relative in patients with NCAH. As part of a desire for pregnancy, HC seems beneficial, especially for patients with menstrual disorders and high levels of androgen preconceptional.

**Mots clés :** hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique, déficit en 21-hydroxylase, fertilité, grossesse, thérapeutique, génétique

**Keywords :** non classical congenital adrenal hyperplasia, 21 hydroxylase deficiency, fertility, pregnancy, therapeutics, genetics

Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75006 Paris