HAL
open science

L'hyperplasie congénitale des surrénales à l'adolescence : une revue systématique de la littérature

Charlotte Raoult

To cite this version:

Charlotte Raoult. L'hyperplasie congénitale des surrénales à l'adolescence : une revue systématique de la littérature. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03141797

HAL Id: dumas-03141797

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03141797

Submitted on 15 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.

ECOLE DE SAGE-FEMME DE CAEN

HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES ET ADOLESCENCE :
Une revue systématique de la littérature

Sous la direction du Docteur MORERA

RAOULT Charlotte

Née 10 Mai 1995

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de sage-femme

Promotion 2016-2020

CAEN · CAMPUS S
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
SANTÉ

CHUCaen
ECOLE DE SAGES-FEMMES

AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg droi.php

Bibliothèque universitaire Santé
adresse Pôle des formations et de recherche en santé • 2, rue des Rochambelles • CS 14032 • 14032 CAEN CEDEX 5
tél. 02 31 56 82 06
courriel bibliotheque.sante@unicaen.fr
internet sed.unicaen.fr/

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de mémoire, Madame Julia MORERA. Je la remercie de m'avoir encadrée, orientée, aidée et conseillée.

J'adresse mes sincères remerciements à Madame BRIELLE, Madame LEVALLOIS et Madame POTIER-YONNET, qui par leurs paroles, leurs écrits et leurs conseils ont guidé mes réflexions et répondu à mes questions durant mes recherches.

Je remercie mes parents, Isabelle et Pascal, ma sœur, Marie, pour leur amour, leurs encouragements ainsi que leurs soutiens sans faille depuis le début. Merci de croire en moi.

Je tiens à remercier mes amies.

A Manon, pour nos balades sur le bord de mer, nos discussions philosophiques, nos parties de rami et pour ce lien inexplicable qui nous unit.

A Lisa, mon petit paresseux, pour nos BU nocturnes, nos RU en tête-à-tête, nos apéros sur mon balcon et ce fameux concert.

A Agathe, mon petit tournesol, pour ton amour du chocolat, de Justdance, des balades sur la Colline et pour toujours amener le soleil avec toi.

A Marina, pour ton humour, tes encouragements, nos course-à-pieds et pour cette dernière ligne droite.

A Gaïa, avec qui j'ai débuté ces années d'études, pour nos MacDo-vidéos, notre passion commune pour les boysband et les restos indiens.

A Gaby, pour cette fameuse baignade un soir d'été, ces crêpes, ces bières partagées et surtout ta détermination.

A Aline, Caro et Marine, avec qui j'ai partagé l'une des plus belles expériences de ma vie : la Guyane.

Chacune à votre façon, par votre présence, vos mots et vos actions, vous m'avez fait grandir et accompagnée toutes ces années.

Enfin, je remercie ma promotion pour tous ces bons moments passés ensemble.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....

INTRODUCTION 1

1. Généralités sur l'hyperplasie congénitale des surrénales.....2
1.1 Epidémiologie.....2
1.2 Physiopathologie : Bloc 21-Hydroxylase.....3
1.3 Formes cliniques 4
1.3.1 Formes cliniques classiques.....4
1.3.2 Formes cliniques non classiques.....5
1.4 Principe des traitements 6

2. Adolescence, puberté normale et pathologique.....7
2.1 Mécanismes/dimensions de l'adolescence 7
2.2 Puberté(s) 8
2.2.1 Pseudo-puberté précoce.....9
2.2.2 Puberté précoce centrale.....10

3. Être un adolescent malade 10

MATERIEL ET METHODE 12

1. Problématique 12

2. Objectifs..... 12

3. Hypothèses..... 12

4. Matériel et méthode..... 13
4.1 Sélection des études 13
4.2 Les critères de jugements 14
4.3 Méthode d'analyse des articles.....14

RESULTATS 16

1. Sélection des articles 16

2. Descriptifs méthodologiques des études 16

3. Résultats..... 16

ANALYSE ET DISCUSSION 23

1. Santé physique..... 23
1.1 Ostéoporose cortico-induite 23
1.2 Comorbidités cardiovasculaires.....24
1.3 Fertilité.....26

2. Sexualité..... 28

3. Santé psychologique 31
3.1 Qualité de vie 31
3.2 Image du corps et estime personnelle.....33
3.3 Troubles psychologiques et psychiatriques.....34

4. Autonomie, adhésion thérapeutique et refus de soin 36

5. Synthèse et vérification des hypothèses et atteintes des objectifs..... 38

6. Forces et limites de l'étude..... 40

6.1 Forces et limites liées au sujet 40
6.2 Forces et limites liées à l'étude 40
6.3 Biais 41

CONCLUSION 42

BIBLIOGRAPHIE .....

ANNEXE I - Check List PRISMA 2009 .....

ANNEXE II - Digramme de flux PRISMA 2009 .....

ANNEXE III - Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans .....

ABREVIATIONS

17OHP : 17-HydroxyProgestérone

21-OHD : 21-Hydroxylase

ACTH : Hormone Corticotrope Hypophysaire

AFPDE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

BDSP : Banque de Données en Santé Publique

CIMT : *Carotid Intima-Media Thickness* ou épaisseur de l'intima-média carotidienne

CRH : *Corticotropin Releasing Hormone*

Delta4 : Delta4-androstènedione

DHT: DiHydroTestostérone

DMO : Densité Minérale Osseuse

DSD : Développement Sexuel Différent

FMPP : *Familial Male Prococious Puberty* ou Puberté Précoce Familiale limitée aux Garçons (PPFG)

FSFI : *Female Sexual Function Index*

HAL : Hyper Articles en Ligne

HAS : Haute Autorité de Santé

HCS : Hyperplasie Congénitale des Surrénales

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MesH : *Medical Subject Headings*

OGE : Organes Génitaux Externes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PedsQL™ : *Pediatric Quality of Life Inventory™*

PLTF : *Participation in Leisure Time with Friends* ou participation aux loisirs avec les amis

PSCH : *Participation at SCHool* ou participation à l'école

RSL : Revue Systématique de Littérature

SAT : *Sub-cutaneous Adipose Tissue* ou tissu adipeux sous-cutané

SV : *Simple Virilization* ou virilisante pure ou formes sans perte de sel

SW : *Salt-Wasting* ou formes avec perte de sel

TART : *Testicular Adrenal Rest Tumor* ou inclusions surrénaliennes intratesticulaires (ISIT)

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

VAT : *Visceral Adipose Tissue* ou tissu adipeux viscéral

INTRODUCTION

Depuis 1995 en France, l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) fait partie des pathologies bénéficiant d'un dépistage systématique chez le nouveau-né, par mesure de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) au troisième jour de vie (1). Outre la réalisation du prélèvement sanguin au nouveau-né, la sage-femme a pour rôle d'informer les familles sur l'intérêt d'un tel dépistage.

Le terme « hyperplasie congénitale des surrénales » (HCS) désigne un groupe de maladies autosomiques récessives, caractérisées par des défauts enzymatiques de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Le point commun de toutes ces affections est la diminution de la production de cortisol, qui entraîne une augmentation de la sécrétion d'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) et une hyperplasie des surrénales. L'HCS par déficit du gène de la 21-hydroxylase (21-OHD) représente 95% des HCS. Elle est caractérisée par un déficit partiel ou complet en cortisol et un excès d'androgènes, accompagnés ou non d'un déficit en aldostérone (2,3). L'expression phénotypique de la pathologie est liée au degré de sévérité du déficit enzymatique mais aussi au délai d'apparition, qui peut varier de la vie fœtale à l'âge adulte (3). Nous appelons « formes classiques » les formes sévères, et « non classiques » les formes plus modérées, de diagnostic plus tardif.

En France, les formes classiques concernent près de 50 naissances par an. Elles se présentent dans certains cas avec un syndrome de perte de sel dû à un déficit en aldostérone. Dans les autres cas, il s'agit de formes classiques virilisantes pures. Les filles porteuses de formes classiques d'HCS sont diagnostiquées en prénatal ou à la naissance, devant une virilisation des organes génitaux externes de degré variable (allant de l'hypertrophie clitoridienne à un aspect masculin des organes génitaux externes sans gonade palpable), avec un utérus et des ovaires sains (1). La prise en charge de ce spectre de formes cliniques se doit d'être rigoureuse et adaptée à chaque patient. Le suivi est donc régulier et pluridisciplinaire. L'HCS est une pathologie chronique qui demande un traitement hormonal journalier voire un traitement chirurgical pour les formes les plus sévères.

D'une part, nous avons des modifications physiques et des interrogations psychologiques liées à la maladie, des rendez-vous médicaux réguliers, des traitements avec leurs effets indésirables. D'autre part, associée souvent à la puberté, nous avons l'adolescence, cette grande période de remaniements physiques et psychiques, source d'intérêt pour de nombreux philosophes et médecins.

Lorsque le corps adolescent est aussi un corps porteur de maladie chronique, l'adolescent doit mener conjointement travail de l'adolescence et travail de la maladie afin de faire cohabiter corps sexué et corps malade au sein d'une représentation unique (4).

1. Généralités sur l'hyperplasie congénitale des surrénales

1.1 Epidémiologie

La fréquence des différentes formes cliniques varie selon les études en raison des différences ethniques des populations étudiées (2). En France, la prévalence à la naissance de l'HCS est connue grâce aux données recueillies dans le cadre du dépistage néonatal. Celui-ci fait l'objet d'un bilan d'activité annuel publié par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) (5).

Depuis le début de l'activité du dépistage de l'HCS en 1952, sur la période 1995-2014, l'incidence de la forme classique a été d'un cas pour 18 679 naissances vivantes pour l'ensemble de la France, soit un taux de 5,4 pour 100 000 naissances vivantes. Cela représente 919 malades dépistés sur une période de 20 ans, soit une moyenne de 46 cas annuels en France (maladie rare).

La forme classique par perte de sel représente 86,0% des cas dépistés alors que la forme virilisante pure constitue les 14,0% restants. Le sex-ratio est proche de 1 en 2015 (6). En France, ce taux n'est pas homogène sur l'ensemble du territoire. La Réunion, isolat génétique particulier, est en moyenne, le département français le plus touché : sur toute la période 1995-2014, en moyenne 1 cas pour 6337 naissances vivantes (15,8 pour 100 000) a été diagnostiqué (6).

1.2 Physiopathologie : Bloc 21-Hydroxylase

L'enzyme 21-hydroxylase permet la transformation de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) en 11-déoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progestérone en désoxycorticostérone sur la voie de synthèse de l'aldostérone (2) (Figure 1).

En cas de déficit complet en 21-hydroxylase (activité enzymatique résiduelle nulle) qui correspond à la forme sévère, la surrénale ne peut synthétiser ni le cortisol ni l'aldostérone. La persistance d'une activité résiduelle minime (environ 2 % d'activité enzymatique) permet le maintien d'une synthèse d'aldostérone suffisante pour éviter le syndrome de perte de sel (2,7). La carence en cortisol est à l'origine de l'absence de rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion de CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, comme la 17-OHP et les androgènes surrénaliens, dont le principal est la Delta4-androstènedione (Delta4) (Figure 1). La Delta4 peut être métabolisée en testostérone puis en dihydrotestostérone (DHT) dans les tissus cibles, ce qui entraîne chez le fœtus féminin une virilisation des organes génitaux externes variable selon le degré de déficit enzymatique (2,7). L'élément biologique qui permet de poser avec certitude le diagnostic est le taux de 17-OHP plasmatique, en conditions basales ou après stimulation lors du test au Synacthène® (test à l'ACTH).

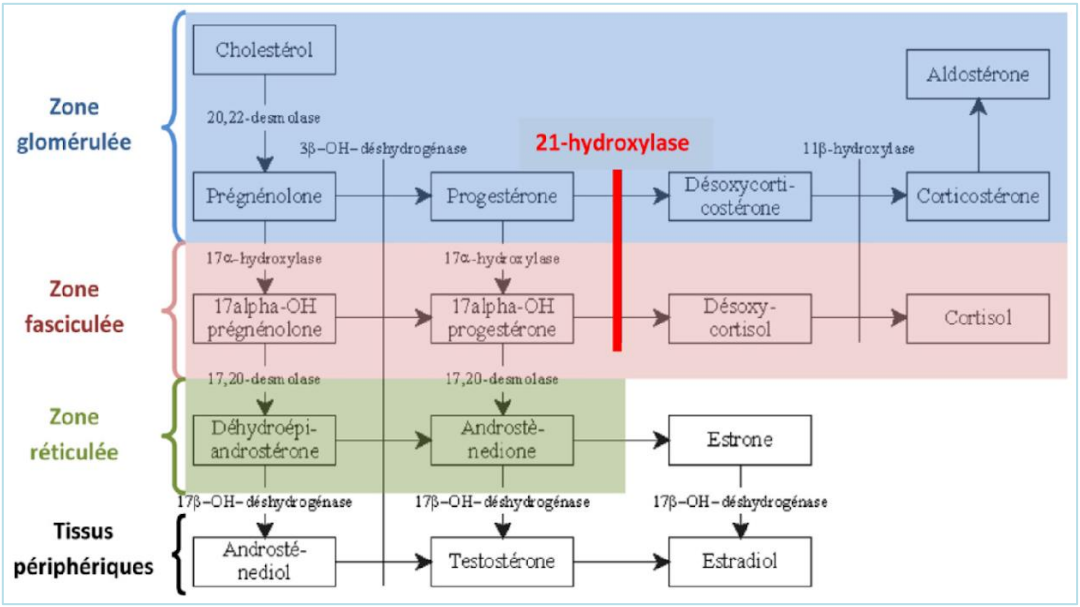


Figure 1 Différentes étapes et voies de la stéroïdogenèse au niveau de la glande corticosurrénale. Le trait en rouge correspond à la situation rencontrée en cas de bloc en 21-hydroxylase.

1.3 Formes cliniques

1.3.1 Formes cliniques classiques

Par définition, les formes classiques sont les formes sévères de la maladie qui s'expriment déjà *in utero*. Le bloc enzymatique est suffisamment important pour entraîner une hyperproduction de Delta4 qui sera convertie en testostérone dans de nombreux tissus, puis en DHT par la 5α-réductase présente dans le tubercule génital. À la période critique de la différenciation des organes génitaux externes, le bourrelet génital est très sensible à l'action de testostérone et de DHT. De ce fait, les fœtus féminins sont masculinisés. Chez le fœtus masculin qui a une sécrétion testiculaire normale un apport supplémentaire de testostérone et de DHT n'a aucun effet sur la différenciation sexuelle (2).

Ainsi, au cours de l'hyperplasie congénitale chez la fille, l'anomalie de développement des Organes Génitaux Externes (OGE) liée à l'hyperandrogénie *in utero* présente des aspects de gravité variable. Celle-ci peut aller de l'hypertrophie modérée du clitoris, avec ou sans fusion postérieure des bourrelets génitaux, à un phénotype masculin avec un pénis et des bourses scrotales (Figure 2) (2).

Ces anomalies de développement ont été classées par Prader, un endocrinologue pédiatre suisse, dans une publication de 1954 selon différents stades de virilisation (8) (Figure 2).

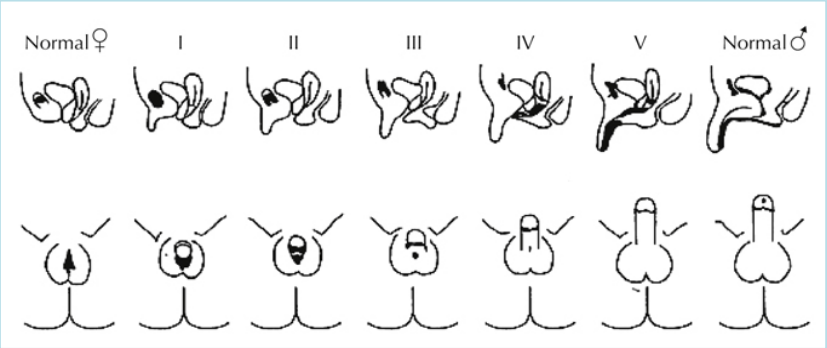


Figure 2 Classification de Prader.

Le déficit en minéralocorticoïdes est responsable d'une hyponatrémie sévère avec hyperkaliémie et acidose métabolique. Ce tableau de perte de sel majeure se développe précocement en période néo-natale (2).

Le déficit en glucocorticoïdes affecte le métabolisme glucidique et aggrave le collapsus cardiovasculaire. Ces nouveau-nés peuvent présenter des hypoglycémies sévères avec risque important de convulsions et de séquelles neurologiques graves (2).

Nous distinguons deux sous-groupes de formes classiques : les formes avec perte de sel et les formes sans perte de sel (Figure 3) :

- les formes avec perte de sel (*Salt-Wasting,* SW) représentent la grande majorité (80-90 %). Les nouveau-nés des deux sexes développent rapidement un syndrome de perte de sel. Chez la fille, la forme atypique des OGE a pu attirer l'attention et ainsi raccourcir le délai diagnostic. En revanche, chez le garçon, le diagnostic est souvent plus tardif devant un syndrome de perte de sel associé à une hyperpigmentation des OGE. Dans les deux sexes, le syndrome de perte de sel peut se manifester de façon insidieuse. Sa gravité n'est pas proportionnelle au degré d'atypie des OGE (2),
- les formes sans perte de sel (SV) étaient autrefois appelées « virilisantes pures ». Chez la fille, l'atypie des OGE présente à la naissance oriente le diagnostic. Chez le garçon, le diagnostic est souvent fait plus tardivement vers l'âge de 2-4 ans devant l'apparition de signes de virilisation ou d'une pseudo puberté précoce (2).

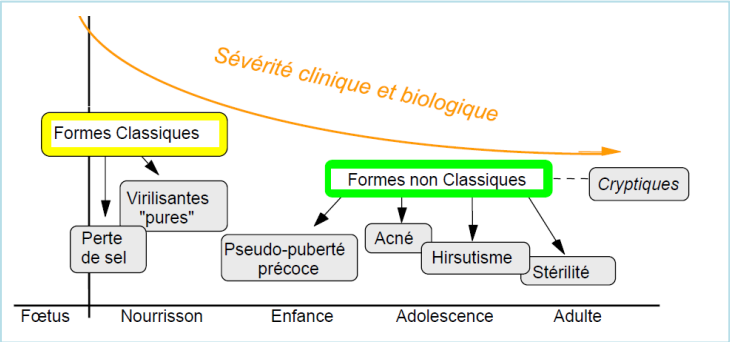


Figure 3 Différents aspects cliniques féminins des formes classiques et non classiques de déficit en 21-hydroxylase observés en fonction de l'âge des patientes.

1.3.2 Formes cliniques non classiques

Les patients présentant cette forme naissent apparemment sans anomalie des OGE. Bien que les anomalies biologiques soient déjà présentes à la naissance, les signes cliniques ne se manifestent que plus tard, le plus souvent en période péripubertaire mais parfois dans la petite enfance par des signes de pseudo-puberté précoce iso ou hétérosexuelle (Figure 3) (2).

Les jeunes patientes présentent, en période péripubertaire, des signes d'hyperandrogénie ; l'hirsutisme est la manifestation la plus fréquente. L'hypersécrétion surrénalienne d'androgènes représente aussi une source continue de substrats androgéniques pour l'aromatisation en estrogènes au niveau du foie et du tissu adipeux. Cette production continue d'estrogènes est donc un facteur de dysovulation avec perte de la cyclicité, troubles des règles et infertilité. Environ 40 % des patientes présentent un syndrome des ovaires micropolykystiques (2).

Enfin, il existe des formes dites « cryptiques » dans lesquelles le sujet reste asymptomatique (Figure 3) (2).

1.4 Principe des traitements

La prise en charge diagnostique et thérapeutique est assurée par une équipe multidisciplinaire spécialisée (pédiatre endocrinologue puis endocrinologue adulte, chirurgien pour les filles, gynécologue, psychologue), coordonnée par un centre de référence ou de compétence en endocrinologie, en lien avec le pédiatre et/ou le généraliste (1).

Le traitement des formes classiques comporte :

- un traitement médical substitutif par hydrocortisone et éventuellement par fludrocortisone. Débuté en période néonatale, le traitement est quotidien et doit être correctement dosé afin d'éviter les complications à court terme (insuffisance surrénalienne aiguë pour les formes sévères) et à long terme (réduction de la taille finale, excès pondéral, hyperandrogénie, trouble de la fertilité). Les doses sont adaptées à la clinique (croissance, prise de poids, signe d'hyperandrogénie, tension artérielle), la biologie (17-hydroxyprogestérone, rénine, androgènes) et l'évolution de l'âge osseux,
- un traitement chirurgical, pour les filles atteintes de forme classique avec virilisation des organes génitaux externes, réalisé par un chirurgien pédiatre, dans les premiers mois de vie lorsque la situation métabolique et endocrinienne est stable (1).

La prise en charge doit inclure l'éducation des parents et de l'enfant à la maladie chronique, aux risques et aux signes d'insuffisance surrénalienne, au traitement (prise quotidienne) et aux modalités d'adaptation des doses d'hydrocortisone (doublement des doses

d'hydrocortisone notamment en cas de situation de stress : fièvre, infections, troubles digestifs, intervention chirurgicale, extraction dentaire, vaccination, accident avec traumatisme important) (1).

Le traitement des formes non classiques nécessite rarement un traitement par hydrocortisone et le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë est exceptionnel dans ces formes (1).

Le suivi doit être régulier et assuré par un pédiatre endocrinologue puis un endocrinologue adulte dans un centre hospitalier spécialisé, tous les deux à quatre mois chez le nourrisson, tous les trois à six mois chez l'enfant et l'adolescent puis tous les six à douze mois chez l'adulte (1).

2. Adolescence, puberté normale et pathologique

L'adolescence est une phase clef de l'évolution, une période charnière entre l'enfance et l'âge adulte actuellement de plus en plus prise en compte et individualisée en médecine (9). L'adolescence et la puberté sont deux concepts étroitement liés mais qui ne se superposent pas (10).

2.1 Mécanismes/dimensions de l'adolescence

Le pédopsychiatre G. Hauswald définit l'adolescence selon quatre principaux modèles : le modèle physiologique, le modèle cognitif, le modèle psychanalytique et le modèle sociologique, avec notamment le modèle physiologique que l'auteur associe à la puberté. Fondée sur la théorie de Freud, cette définition ne peut être cependant considérée comme universelle (10).

Le travail psychique dit « d'adolescence » consiste à la prise de conscience et à l'adaptation du jeune aux transformations anatomiques qu'il subit. Les difficultés de ce travail psychique, subi et parfois traumatique par ses excès, peuvent déborder les capacités d'adaptation de l'adolescent. Une autre difficulté peut survenir du fait du décalage entre maturation physique, biologique et maturation psychique : avance ou retard pubertaire par rapport au travail psychique en cours.

Selon l'enquête « Portraits d'adolescents » menée en 2013 en milieu scolaire par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), les adolescents ont conscience que la période qu'ils traversent n'est pas facile. Cette période de profonds remaniements identitaires accentue la vulnérabilité psychopathologique de ces jeunes, propice aux conduites à risque (11).

2.2 Puberté(s)

L'origine du mot « puberté » provient du latin *pubere*, qui signifie « se couvrir de poils ». Ce phénomène physiologique est en lien avec la maturation hypotalamo-hypophyso-gonadique, qui se caractérise par l'apparition de nombreuses transformations physiques (10). Il existe une grande variabilité interindividuelle des transformations pubertaires selon les époques, les régions, les ethnies ; dans nos sociétés occidentales, nous assistons à un abaissement de l'âge de la puberté, une accélération de la croissance, une élévation de la taille (10). Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte), selon la classification de Tanner (Tableau I). Le développement pubertaire est contrôlé par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens. Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la fonction gonadotrope, après une période de quiescence qui débute entre le quatrième et sixième mois postnatal et dure toute l'enfance (12).

Tableau I Classification de Tanner

La pilosité pubienne (garçon et fille)
P1 Absence de pilosité. P2 Quelques poils longs sur le pubis. P3 Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse. P4 Pilosité pubienne fournie. P5 La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon
Le développement mammaire
S1 Absence de développement mammaire. S2 Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole. S3 La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole S4 Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous mammaire). Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande. S5 Aspect adulte. Disparition de la saillie de l'aréole.
Le développement des organes génitaux externes du garçon
G1 Testicules et verge de taille infantile. G2 Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L 25 à 30 mm) G3 Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L 30-40 mm) Accroissement de la verge. G4 Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L 40-50 mm) et de la verge G5 Morphologie adulte.

Chez la fille, la première manifestation de la puberté est le développement des seins, à partir de 10,5 à 11 ans. Ce développement est considéré comme physiologique entre 8 et 13 ans. La pilosité pubienne débute le plus souvent quelques mois après. Elle peut parfois précéder le développement mammaire. La vulve se modifie. Les règles apparaissent autour de 13 ans, soit 2 à 2,5 ans après l'apparition des premiers signes pubertaires. Leur survenue est physiologique entre 10 et 15 ans. L'accélération de la croissance pubertaire est synchrone des premiers signes pubertaires (12).

Chez le garçon, le premier signe de puberté est l'augmentation de volume testiculaire vers l'âge de 11,5 ans. Elle est physiologique entre 9,5 et 14 ans. La pilosité pubienne apparaît en moyenne six mois après le début du développement testiculaire. L'augmentation de la taille de la verge débute vers l'âge de 12,5 ans. La pilosité faciale est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle, inconstante et variable, et la modification de la voix. L'accélération de la croissance pubertaire est retardée d'environ un an par rapport aux premiers signes pubertaires (12).

Parmi les complications possibles liées à l'hyperplasie congénitale des surrénales, nous retrouvons notamment : la pseudo-puberté précoce d'origine surrénalienne et la puberté précoce d'origine centrale (9).

2.2.1 Pseudo-puberté précoce

La pseudo-puberté précoce est liée à une exposition excessive aux androgènes surrénaliens insuffisamment freinés par un traitement mal conduit (traitement mal adapté ou mauvaise observance thérapeutique). Cliniquement, chez le garçon, nous observons un développement excessif de la pilosité pubienne, une augmentation de la taille de la verge alors que les testicules sont de taille prépubère ainsi qu'une hyperpigmentation du scrotum. Chez la fille, nous retrouvons un tableau de pubarche prématurée avec une augmentation de la pilosité pubienne sans développement mammaire et de la taille du clitoris. Dans les deux sexes, nous observons une accélération de la vitesse de croissance, un développement musculaire excessif et de l'acné du visage (9).

2.2.2 Puberté précoce centrale

La puberté précoce centrale peut apparaitre entre 6 et 9 ans après une période de sous dosage thérapeutique ou d'arrêt du traitement. Cliniquement, chez le garçon, nous observons un développement excessif de la pilosité pubienne et axillaire, de la taille des testicules et de la verge ; chez la fille, nous retrouvons une poussée mammaire ainsi que l'apparition d'une pilosité pubienne ; dans les deux sexes, nous observons une accélération de la vitesse de croissance (9).

3. Être un adolescent malade

Selon les résultats de l'enquête multicentrique « Portraits d'adolescents » (INSERM), 16,8% des adolescents de la population française sont porteurs d'une maladie chronique. Il s'agit d'une maladie psychique pour 12,9% d'entre eux. Parmi les adolescents malades, 53% vivent leur maladie « plutôt bien » et 22% « plutôt mal ». Pour 27%, « cela leur est indifférent » et pour 75,6%, leur maladie « ne [les] empêche pas du tout d'être un adolescent comme les autres ». Près de 9,6% estiment qu'elle « [les] en empêche moyennement » ou « beaucoup », et 14,9% qu'elle « [les en] empêche peu » (11).

Plus spécifiquement, les problématiques posées par l'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase à l'adolescence sont les suivantes :

- décompensation possible avec insuffisance surrénale aigue,
- risque de puberté précoce centrale et pseudo-puberté précoce,
- diminution du pronostic de taille,
- surpoids et obésité,
- ostéopénie et ostéoporose,
- complications gonadiques : chez la fille, des troubles du cycle, un syndrome des ovaires polykystiques ; chez le garçon, inclusion testiculaire ; chez les deux sexes, diminution de la fertilité (9).

Un soutien psychologique de ces adolescents semble nécessaire dans la prise en charge de cette pathologie, pour les raisons suivantes :

- vécu ancien, pathologie présente à la naissance,
- suivi médico-chirurgical lourd depuis l'enfance,

- problématique de l'identité sexuelle, atteinte des organes génitaux,
- problèmes liés à la taille et au surpoids éventuels,
- pathologie nécessitant une prise en charge et un traitement à vie,
- pathologie transmissible à la descendance (9).

A la suite de ces premières lectures, nous nous sommes interrogés sur l'impact de l'HCS sur la vie des adolescents.

Notre objectif était de déterminer l'impact global de l'HCS à l'adolescence. Pour atteindre cet objectif, nous avons tout d'abord tenté de répondre à plusieurs objectifs secondaires qui étaient de déterminer l'impact physique, puis l'impact psychologique et enfin l'impact relationnel. Pour ce faire, nous avons effectué une revue systématique de la littérature.

MATERIEL ET METHODE

1. Problématique

Dans quelles mesures l'hyperplasie congénitale des surrénales impacte-t-elle la vie des adolescent(e)s ?

2. Objectifs

Objectif principal : Déterminer l'impact global de l'HCS sur la vie des adolescent(e)s.

Objectifs secondaires :

- déterminer l'impact physique de l'HCS sur la vie des adolescent(e)s,
- déterminer l'impact psychologique de l'HCS sur la vie des adolescent(e)s,
- déterminer l'impact relationnel de l'HCS sur la vie des adolescent(e)s.

3. Hypothèses

Nous avons émis les hypothèses suivantes :

- Première hypothèse : les adolescent(e)s atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales présenteraient plus de risque d'ostéoporose cortico-induite, de facteurs de comorbidités cardiovasculaires et de troubles gonadiques.
- Deuxième hypothèse : la qualité de vie et la santé sexuelle des adolescent(e)s seraient impactées par l'hyperplasie congénitale des surrénales.
- Troisième hypothèse : la prévalence des idées suicidaires et tentatives de suicide serait plus importante chez les adolescent(e)s atteints de maladie chronique.
- Quatrième hypothèse : une maladie chronique telle que l'hyperplasie congénitale des surrénales remettrait en question l'autonomisation et l'adhésion thérapeutique des sujets adolescents.

4. Matériel et méthode

4.1 Sélection des études

Pour répondre à cette question de recherche, nous avons mené une revue systématique de la littérature (RSL) basée sur la définition émise par la plateforme « Hyper Articles en Ligne » (HAL).

La sélection des mots clés a été effectuée par une interrogation du Medical Subject Headings (MeSH).

Six moteurs de recherche scientifique ont été consultés : Cochrane Library, PubMed, LiSSA, EMP, HAL-Dumal, et Banque de Données en Santé Publique (BDSP). Ces moteurs de recherches ont été interrogés à l'aide de mots clés, en combinant trois concepts (Tableau II).

Tableau II Mots sélectionnés selon trois concepts

Concept 1	Concept 2	Concept 3
Hyperplasie congénitale des surrénales Bloc 21-hydroxylase Déficit 21-hydroxylase	Adolescence Adolescent(es) Jeune(s) adulte(s)	Pathologie chronique Maladie chronique

Les mots clés et expressions ont été traduits en anglais ou en français selon le moteur de recherche.

Les équations de recherche utilisées pour interroger la base de données ont été les suivantes : (concept 1) AND (concept 2) ; (concept 2) AND (concept 3).

Une recherche de proche en proche a également été effectuée afin d'obtenir une recherche bibliographique la plus exhaustive possible.

Cette RSL a été réalisée selon les recommandations internationales Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) 2009 (13).

Les critères d'inclusion retenus pour la recherche bibliographique ont été les suivants :

- articles en lien avec la question de recherche,
- articles publiés en anglais ou en français,
- études sur l'humain,
- publications datant des dix dernières années.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- publications datant de plus de dix ans,
- articles publiés dans d'autres langues que celles citées précédemment,
- articles non pertinents vis-à-vis de la question de recherche,
- étude de faible qualité, mal menée ou comportant de nombreux biais.

La période de recrutement des articles a duré du 15 janvier 2019 au 15 janvier 2020 période durant laquelle une veille bibliographique a été réalisée.

4.2 Les critères de jugements

Les critères de jugements retenus sont les suivants :

- dimension physique,
- dimension psychologique et sociale,
- dimension de la sexualité,
- adhésion thérapeutique.

Ces quatre critères ont été systématiquement recherchés dans les articles sélectionnés.

4.3 Méthode d'analyse des articles

Les articles retenus ont été analysés à l'aide des grilles de lecture publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) (Annexe I). La grille de lecture intégrait entre autres : les auteurs et leur qualité, l'objectif de l'étude, le type d'étude, la population et la taille de l'échantillon, la méthodologie, les critères de jugement principaux, les principaux résultats avancés et l'évaluation du niveau de preuve scientifique déterminé par le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de bonne pratique de la HAS (14).

Afin de présenter les résultats de la recherche bibliographique, les diagrammes de flux ont été réalisés selon les différentes équations d'après le Prisma 2009 Flow Diagram (Annexe II).

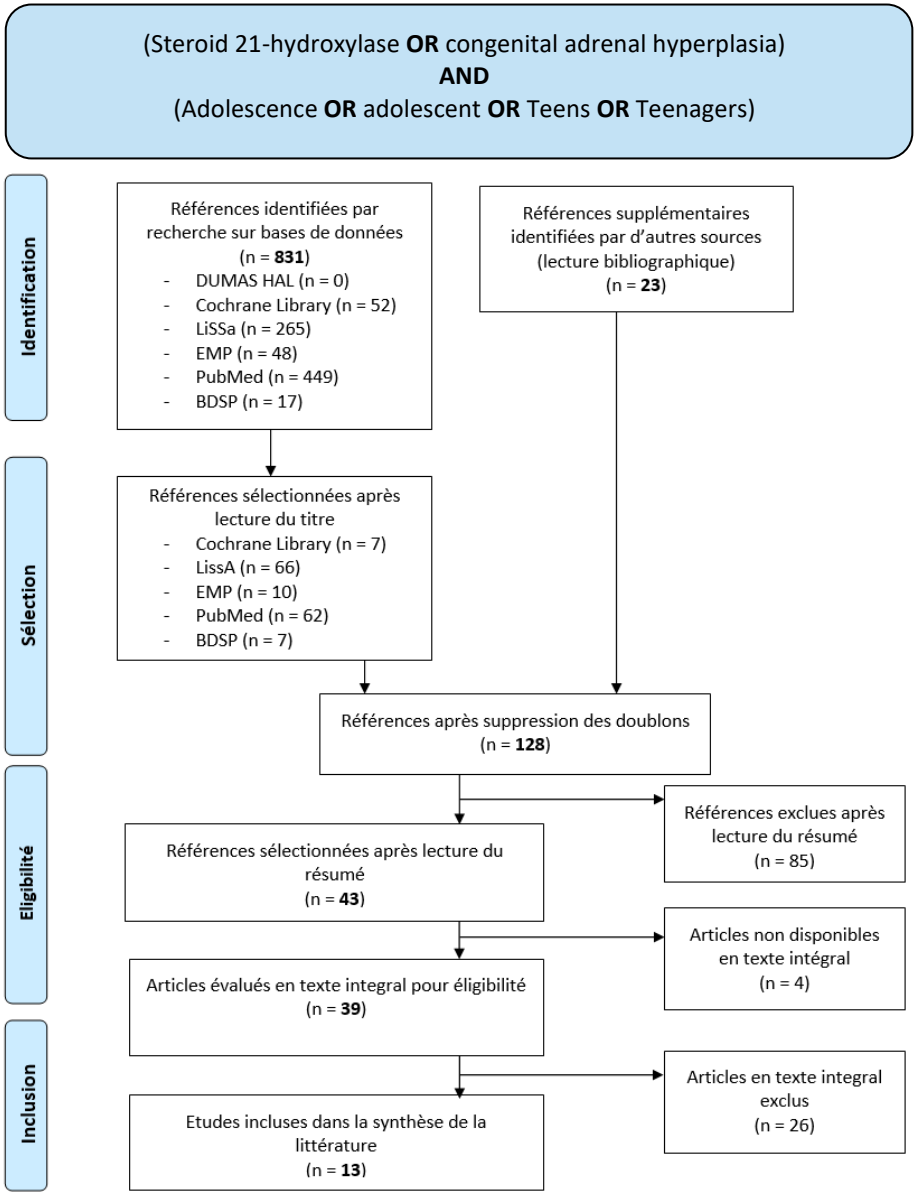


Figure 4 Diagramme de flux PRISMA 2009 n°1

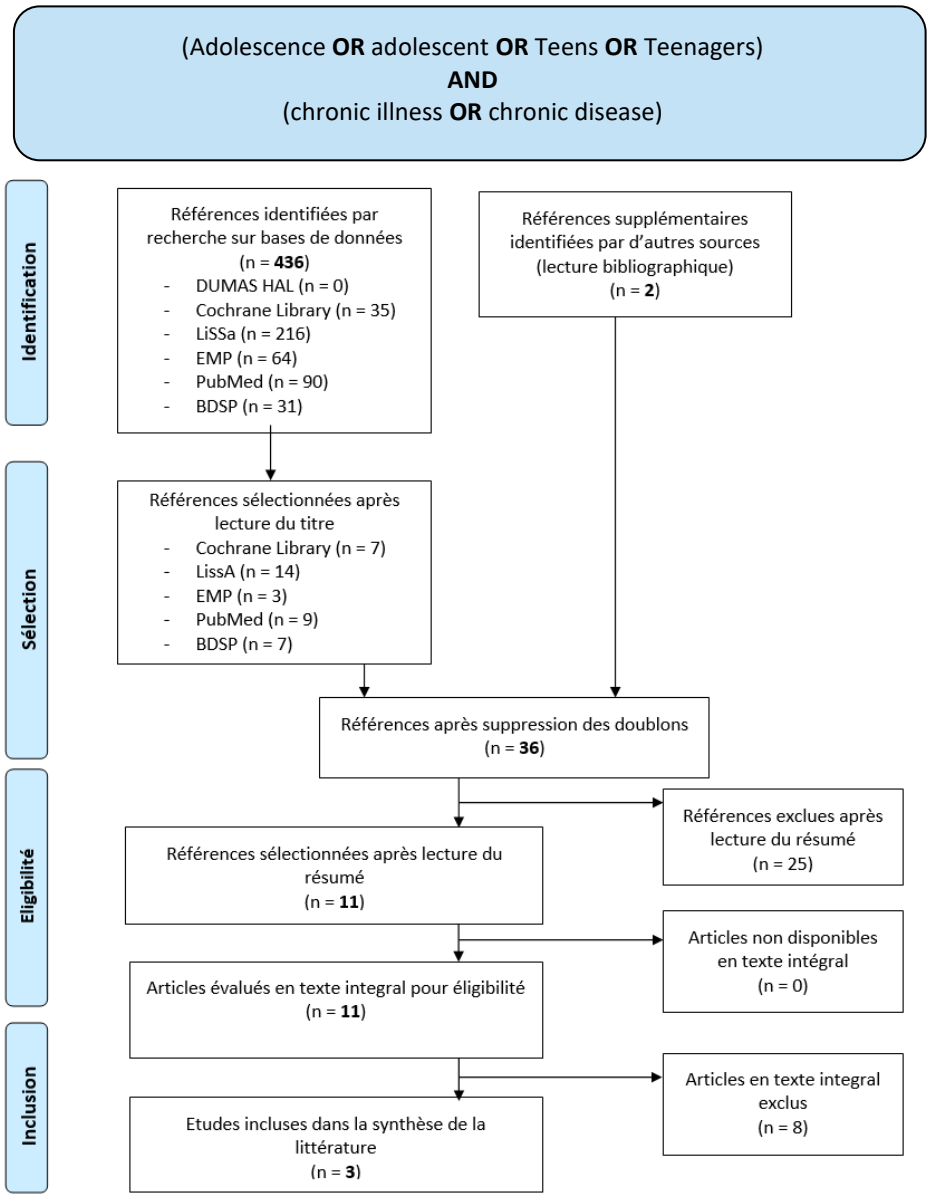


Figure 5 Diagramme de flux PRISMA 2009 n°2

RESULTATS

1. Sélection des articles

La recherche systématique a initialement donné 1292 articles, après la suppression des doublons, 164 articles ont été sélectionnés. Les résumés ont été évalués conformément aux critères, conduisant à l'exclusion de 25 articles. Par conséquent, un total de 50 articles a été sélectionné pour une lecture en texte intégral. Les articles inclus et exclus ont été confrontés aux critères décrits précédemment, et 16 articles ont finalement été inclus (Figures 4 et 5).

Au total, nous pouvons dénombrer :

- quatre études cas-témoins,
- quatre études transversales rétrospectives,
- une étude longitudinale descriptive,
- quatre revues systémiques de la littérature,
- trois études qualitatives.

2. Descriptifs méthodologiques des études

A l'issue de cette étape de sélection, 16 articles ont été soumis à une lecture critique, à l'aide de grilles (Annexe I).

Afin de permettre une meilleure visibilité, les résultats ont été présentés sous forme de tableaux comparatifs classés selon les critères de jugement :

- santé physique,
- sexualité,
- santé mentale,
- autonomie.

Certains articles sont susceptibles de s'intéresser à plusieurs critères de jugements.

3. Résultats

Tableau III Santé physique – 6 études sélectionnées

Revue/Titre	Auteurs (année)	Echantillon	Objectif(s)	Etude/Grade	Conclusion
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Increased Abdominal Adiposity in Adolescents and Young Adults With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency (15)	M. Kim, A. Ryabets-Lienhard, A. Dao-Tran, S. Mittelman, V. Gilsanz, Et al. (2015)	28 adolescents et jeunes adultes (15 femmes), âge moyen 15,6± 3,2 ans atteints d'HCS, recrutés dans un service d'endocrinologie-pédiatrie (Los Angeles, USA)	Déterminer si les adolescents et les jeunes adultes atteints d'HCS ont plus de tissus adipeux viscéraux (VAT pour *visceral adipose tissue*) et sous-cutanés (SAT pour *sub-cutaneous adipose tissue*) que ceux du groupe témoin. Et si les VAT et SAT sont associés à des biomarqueurs des systèmes métabolique et inflammatoire ainsi que de l'hyperandrogénisme.	Etude Cas-Témoins **Grade C**	Les adolescents et les jeunes adultes atteints d'HCS ont une augmentation de la masse adipeuse abdominale, avec une importante proportion pro-inflammatoire dans le VAT plus que dans le SAT. Il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux sexes que ce soit pour le VAT ou le SAT chez les sujets atteints de HCS.
Clinical Endocrinoly Bone mineral density and body composition in children with congenital adrenal hyperplasia (16)	A. Halper, B. Sanchez, J. Hodges, A. Kelly, D. Dengel, Et al. (2018)	42 patients atteints d'HCS (âge moyen 12.3 ans ; 17 garçons) et 101 sujets sains (soumis au DXA scan) (Minneapolis, USA)	Comparer la densité minérale osseuse (DMO) et la composition corporelle, incluant la masse tissulaire adipeuse viscérale (VAT) et le ratio Androïde/Gynoïde, chez les enfants atteints d'HCS par rapport au groupe témoin.	Etude Cas-Témoins **Grade C**	Une densité minérale osseuse plus faible a été observée chez les patients avec une HCS comparée à celle du groupe témoins. Néanmoins, aucune différence n'a été retrouvée dans la composition corporelle. Parmi le groupe HCS, une augmentation de l'exposition chronique aux androgènes, telle que mesurée par les écart-types de l'âge osseux, était associée à une densité minérale osseuse plus élevée mais n'était pas associée au VAT.
Clinical Endocrinoly Obesity in children with congenital adrenal hyperplasia in the Minnesota cohort : importance of adjusting body mass index for height-age (17)	K. Sarafoglou, G. Forlenza, O. Addo, J. Kyllo, A. Lteif, P. Hindmarsh, Et al. (2017)	194 enfants : atteints d'HCS (124 SW, 70 SV ; 102 femmes) période : 1970 à 2013 (Minnesota, USA)	Évaluer l'obésité et le surpoids chez les enfants atteints d'HCS et analyser les associations avec les glucocorticoïdes, la fludrocortisone et le contrôle de la pathologie.	Etude longitudinale rétrospective **Grade C**	Les enfants atteints d'HCS sont plus à risque d'obésité avec une apparition précoce et de surpoids avec ou sans utilisation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)-âge, mais les taux d'obésité persistante étaient inférieurs à ceux rapportés précédemment.

Revue/Titre	Auteurs (année)	Echantillon	Objectif(s)	Etude/Grade	Conclusion
The Archives of Endocrinology and Metabolism Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in young patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency (18)	T. Rodrigues, C. Barra, J. Santos, E. Marcos Andrade Goulart, Et al. (2013)	113 sujets âgés de 5 à 20 ans : 40 atteints d'HCS and 73 sains (Brazil)	Comparer les jeunes atteints d'HCS avec des individus en bonne santé et de poids normal, évaluer l'épaisseur intima-média carotidienne (CIMT pour *carotid intima-media thickness*) et les facteurs indicatifs du risque cardiovasculaire pour rechercher des anomalies dans le groupe HCS.	Etude Cas-Témoins **Grade C**	La plupart des patients HCS étaient des femmes (80%), des *salt-wasting* (72,5%), pubères (80%), 10 (25%) patients étaient en surpoids. Une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne a été observée à la fois du côté droit et gauche chez 38 patients HCS par rapport aux individus sains. L'indice de masse corporelle, l'IMC/Score-Z et la pression artérielle systolique (SBP) étaient plus élevés chez ces patients par rapport aux témoins.
Journal of Pediatric Health Care Management of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia- An Integrative Review of the Literature (19)	L. Fleming, M. Van Riper, L. Knafl. (2017)	39 articles (North Carolina, USA)	Explorer la prise en charge, les soins et les problèmes de santé des enfants avec une HCS ainsi que la réponse de la famille à la maladie.	Revue systématique de la littérature **Grade C**	Quatre thèmes ont émergé : les problèmes liés à la santé et au développement, les effets de l'excès d'androgènes, la qualité de vie et la gestion et la prévention des crises surrénales. Les familles ayant un enfant atteint de HCS sont confrontées à des préoccupations complexes liées à la croissance de leur enfant, à la peur des crises surrénaliennes et aux conséquences des organes génitaux atypiques pour les filles touchées.
Clinical Endocrinology Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenitalv adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (20)	A. Subbarayan, M. Dattani C. Peters P. Hindmarsh. (2014)	107 enfants âgés en moyenne de 9,2 ans (0,4 à 20,5), 39 garçons, atteints d'HCS (London, UK)	La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire dans l'HCS varie considérablement. À la lumière des changements récents dans les schémas thérapeutiques, les chercheurs ont réévalué la prévalence de ces facteurs de risque dans une cohorte de patients atteints d'HCS dû à un déficit en P450c21.	Etude transversale rétrospective **Grade C**	Malgré une réduction des doses de corticoïdes au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'enfants atteints d'HCS étaient toujours obèses et hypertendus. Il reste à déterminer si cela reflète les tendances générales de la population ou indique la nécessité d'optimiser davantage les schémas thérapeutiques.

Tableau IV Santé sexuelle – 2 études sélectionnées

Revue/Titre	Auteurs (année)	Echantillon	Objectif(s)	Etude/Grade	Conclusion
Journal of Pediatric Psychology Stigma in Medical Settings As Reported Retrospectively by Women With Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) for Their Childhood and Adolescence (21)	H. Meyer-Bahlburg, J. Khuri, J. Reyes-Portillo, M. New (2017)	62 femmes atteintes d'HCS (41 formes sévères, 21 formes modérées), âgées de 18 à 51 ans, recrutées dans deux cliniques du Nord-Est des Etats-Unis (USA)	Effectuer une étude qualitative de la stigmatisation vécue en milieu médical par des enfants et des adolescents ayant un développement sexuel différent (DSD) dans une population de femmes atteintes d'HCS.	Etude qualitative Entretiens rétrospectifs **Grade C**	Les examens génitaux constituent des événements saillants pour les enfants et les adolescents atteints de DSD. Ils sont facilement ressentis comme fortement stigmatisants, surtout lorsqu'ils sont combinés avec l'enseignement (présence d'étudiants).
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis (22)	J. Almasri, F. Zaiem, R. Rodriguez-Gutierrez, S. Tamhane, A. Iqbal, Et al. (2018)	29 études (1178 patients, âge au moment de la chirurgie : 2.7 ± 4.7 ans, formes classiques d'HCS pour la majorité) Moteurs de recherche : medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, et Web of Science	Évaluer et résumer les éléments de preuve concernant la qualité de vie, la fonction génito-urinaire et sexuelle et les résultats de fertilité pour les patients avec HCS après une chirurgie reconstructive génitale.	Revue systématique de la littérature et méta-analyse **Grade C**	Le suivi à long terme des femmes avec HCS qui avaient subi une chirurgie reconstructrice urogénitale montre une fonction sexuelle variable. La plupart des patientes étaient sexuellement actives et satisfaites des résultats de la chirurgie ; cependant, certaines patientes se plaignaient toujours de troubles sexuels et de la satisfaction. La certitude des preuves disponibles est très faible.

Tableau V Santé psychologique – 7 études sélectionnées

Revue/Titre	Auteurs (année)	Echantillon	Objectif(s)	Etude/Grade	Conclusion
Health and Quality of Life Outcomes Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia (23)	A. Halper, M. Hooke, M. Gonzalez-Bolanos, N. Vanderburg, T. Tran, Et al. (2017)	45 enfants âgés de 2 à 19 ans (25 filles, 20 garçons) atteints d'HCS (25 SW, 13 SV, 7 non-classique) (Minnesota, USA)	Comparer la qualité de vie chez les enfants atteints d'HCS traités par hydrocortisone et de leurs parents avec des normes de santé. Analyser la relation entre ces scores et les variables physiologiques.	Etude Transversale **Grade C**	Les parents d'enfants atteints d'HCS ont signalé un impact négatif de la maladie sur la qualité de vie de leurs enfants, mais pas leurs enfants. Les associations négatives entre les scores Z de l'âge osseux, la santé psychologique et la fatigue cognitive suggèrent un impact de l'hypocortisolémie chronique et de l'hyperandrogénie.
Health and Quality of Life Outcomes Health related quality of life of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia in Brazil (24)	D. Gilban, P. Garcia Alves Junior, I. Ricarte Beserra. (2014)	25 patients (19 femmes), atteints d'HCS (14 SW, 11 SV) Agés de 5 à 17.9 ans et leurs parents (Brazil)	Évaluer la qualité de vie liée à la santé des enfants et adolescents atteints d'HCS en raison de déficit en 21-hydroxylase.	Etude qualitative **Grade C**	Il semble y avoir une perte de la qualité de vie liée à la santé chez les enfants et les adolescents atteints d'HCS classique. L'auto-évaluation concordait dans des domaines clés avec l'évaluation faite par leurs parents. Aucune différence n'a été observée entre les sexes ou les formes cliniques de la maladie.
The Canadian Journal of Psychiatrie Suicidal Behaviour Among Adolescents and Young Adults with Self-Reported Chronic Illness (25)	M. Ferro, A. Rhodes, M. Kimber, L. Duncan, M. Boyle, K. Georgiades, Et al. (2017)	Sujets âgés de 15 à 30 ans, issus du Canadian Community Health Survey-Mental Health	Estimer la prévalence sur 12 mois de pensées, plans et tentatives de suicide dans un échantillon de population d'adolescents et de jeunes adultes avec ou sans maladie chronique ; montrer les associations entre les maladies chroniques et les pensées et comportements suicidaires ; modérer les rôles du trouble de l'humeur et de la toxicomanie dans cette association.	Etude Cas-Témoins **Grade C**	La prévalence des pensées, des plans et des tentatives de suicide est plus élevée chez les personnes atteintes d'une maladie chronique. Les pensées et les comportements suicidaires sont courants chez les adolescents et les jeunes adultes atteints d'une maladie chronique, en particulier chez ceux souffrant de troubles de l'humeur.

Revue/Titre	Auteurs (année)	Echantillon	Objectif(s)	Etude/Grade	Conclusion
European Journal of Endocrinology Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyper-androgenism (26)	S. Mueller, P. Ng, N. Sinaii, E. Leschek, L. Green-Golan, C. VanRyzin, And al. (2010)	72 patients, 54 atteints d'HCS dont 21 femmes, et 18 FMPP (*Familial Male Precocious Puberty* ou Puberté Précoce limitée aux garçons) ; âgés de 8 à 18 ans (Australia, USA)	Caractériser la morbidité psychiatrique dans le groupe de malade.	Etude qualitative Entretiens psychiatriques semi-directifs **Grade C**	Les taux de troubles psychiatriques, en particulier le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) et les troubles anxieux, étaient plus élevés que dans la population générale. Bien que les troubles anxieux puissent survenir à un taux accru chez les enfants atteints de maladie chronique, les androgènes peuvent contribuer à un risque plus élevé de psychopathologie chez les patients pédiatriques ayant une cause génétique d'excès d'androgènes.
Endocrine Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review (27)	E. Daae, K. Billaud Feragen, I. Nermoen, H. Falhammar (2018)	11 études Moteurs de recherche : OVID Medline, PsycINFO, CINAHL, et Web of Science	Evaluer les problèmes psychologiques chez les hommes atteints d'HCS.	Revue systématique de la littérature **Grade C**	L'HCS semble avoir un impact sur la santé psychologique des hommes. Cependant, le nombre d'études identifiées était limité, comprenait peu de participants et a révélé des résultats divergents.
BMC Pediatrics Adolescent's subjective perceptions of chronic disease and related psychosocial factors: highlights from an outpatient context study (28)	T. Santos, M. Gaspar de Matos, A. Marques, C. Simões, I. Leal, M. do Céu Machado (2016)	135 adolescents (51.9% garçons), âge moyen 14 ± 1.5 ans, issus du service de pédiatrie d'un hôpital public, diagnostiqués pour un diabète, une allergie ou une maladie neurologique (Lisbonne, Portugal)	Identifier et évaluer les différentes variables psychosociales (qualité de vie liée à la santé, plaintes psychosomatiques, résilience, autorégulation et soutien social) parmi les adolescents qui estiment que les maladies chroniques affectent ou n'affectent pas leur participation à l'école ou leurs activités avec les amis.	Etude transversale descriptive **Grade C**	L'étude a souligné les associations entre les variables psychosociales entre elles, le fait de vivre avec une maladie chronique avec la participation à l'école et aux activités périscolaires. Il a été montré qu'un nombre important d'adolescents estiment que la maladie affecte leur participation à l'école et leurs loisirs avec les amis.

Revue/Titre	Auteurs (année)	Echantillon	Objectif(s)	Etude/Grade	Conclusion
Health Psychology Body image and sef esteem in disorder of sex devlopment : A european multicenter study (29)	T. Van de Grift P. Cohen-Kettenis A. de Vries B. Kreukels (2018)	1040 patients (226 HCS, 225 Syndrome de Klinefelter, 322 Syndrome de Turner et 267 maladies avec un caryotype 46,XY). Beaucoup de patients ont reçu une hormonothérapie et ont subi un traitement chirurgical	Le but de cette étude est d'évaluer l'image corporelle et l'estime de soi à travers le spectre des DSD et d'étudier l'impact du diagnostic et des facteurs médiateurs.	Etude transversale multicentrique **Grade C**	Une ouverture limitée, une gêne corporelle et des troubles sexuels ont été fréquemment signalés. La satisfaction globale du corps était associée à l'IMC, à l'utilisation d'hormones, à l'ouverture, à la gêne corporelle, l'anxiété et la dépression ; la satisfaction génitale était associée à l'âge au moment du diagnostic, l'ouverture, la satisfaction sexuelle et la gêne corporelle. La gêne corporelle, l'anxiété et la dépression prédisaient une baisse de l'estime de soi. Bien que chaque DSD ait montré des problèmes spécifiques liés à l'image corporelle et à l'estime de soi, ces résultats indiquent que les facteurs associés étaient similaires dans toutes les conditions.

Tableau VI Autonomie, adhésion thérapeutique et refus de soin – 1 étude sélectionnée

Titre	Auteurs (année)	Echantillon	Objectif(s)	Etude/Grade	Conclusion
Archives de Pédiatrie L'adhésion thérapeutique chez l'adolescent atteint de maladie chronique : état de la question (30)	E. Bouteyre, B. Loue (2012)	85 articles retenus Bases de données : CAIRN, Medline, EBSCOhost. Période d'investigation : 1999 à 2009	Faire état des travaux traitant conjointement les notions d'adhésion thérapeutique et de dépression chez les adolescents.	Revue systématique de la littérature **Grade C**	La non-adhésion thérapeutique constitue un espace où s'expriment les contradictions et les souffrances d'un adolescent confronté à la maladie. Une réflexion concernant le sens attribué par le sujet, ses parents et le médecin à la non-adhésion est nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et mieux aider les adolescents atteints de maladie chronique et leur entourage.

ANALYSE ET DISCUSSION

1. Santé physique

L'HCS est un trouble autosomique récessif de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens le plus souvent causé par des mutations ou des suppressions du gène CYP21A. Cela conduit à une déficience variable de l'enzyme 21-hydroxylase se déclinant sous plusieurs formes : type Salt-Wasting (SW), type virilisant pure (SV), type non classique (20). Le but du traitement est de remplacer les hormones déficientes (minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes) et de réduire les androgènes excessifs. La prise en charge thérapeutique de la pathologie pose un grand défi car la fenêtre thérapeutique pour les glucocorticoïdes est étroite (20).

La combinaison d'hyper/hypocortisolisme et d'hyper/hypoandrogénisme, due à la maladie et à son traitement, peut rendre ces personnes plus sujettes à développer des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'obésité, l'hypertension, l'insulinorésistance et la dyslipidémie (19-21). Tandis que des doses inférieures peuvent conduire à une puberté précoce avec un arrêt potentiel de la croissance, un excès d'androgènes (virilisation, petite taille) et une insuffisance surrénalienne aigue, des doses trop élevées peuvent conduire à une obésité, une ostéoporose cortico-induite et une petite taille.

Malgré la publication récente de lignes directrices, il persiste des variations dans les schémas posologiques et les méthodes de surveillance des traitements à travers le monde. Ces différences de prise en charge permettent notamment d'expliquer les écarts rencontrés dans la littérature, comme la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires chez les adultes atteints d'HCS (20).

1.1 Ostéoporose cortico-induite

Alors que les androgènes ont un effet positif établi sur la densité minérale osseuse (DMO) par la stimulation de l'activité ostéoblastique (16,31), les glucocorticoïdes quant à eux peuvent avoir un effet néfaste et opposé. Plusieurs mécanismes contribuent à la réduction de la DMO par les glucocorticoïdes : la diminution de l'activité ostéoblastique et de l'absorption du calcium dans le tractus gastro-intestinal, l'augmentation des pertes rénales en calcium et de la résorption osseuse (16,32). Dans cette RSL, une seule étude recouvrant le sujet a pu être incluse (16). En effet, celle-ci, menée par Halper et al., a constaté au moyen d'un *dual-energy*

X-ray absorptiometry (DXA) que les enfants atteints d'HCS avaient une DMO inférieure aux témoins (16). A l'inverse, dans l'étude de Cetinkaya et al. (2011) (33), les auteurs n'ont pas observé de différence significative de la DMO des enfants atteints d'HCS par rapport au groupe témoin. Quant aux associations étudiées entre la DMO et la dose hydrocortisone, la forme d'HCS ou l'âge au moment du diagnostic, aucune n'a été retrouvée (16,33).

1.2 Comorbidités cardiovasculaires

Cette RSL inclue six études relatant les comorbidités cardiovasculaires chez les enfants et adolescents atteints d'HCS (15–20). Actuellement, les connaissances sur le sujet sont limitées et il n'est pas certain qu'ils présentent un risque cardiovasculaire plus important (18).

Néanmoins, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et adolescents atteints d'HCS varie de 23,6% à 25% selon les études et est supérieure à celle observée dans la population générale (19,21). Les seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à 18 ans sont ceux des courbes de corpulence du Programme National Nutrition Santé (PNNS) 2010 (34). Ces seuils sont issus à la fois des références françaises et des références de l'*International Obesity Task Force* (Annexe 3). Le surpoids se définit donc par un IMC ≥ 97ème percentile incluant l'obésité (35).

De plus, Sarafoglou et al. (2017) ont montré que les enfants atteints d'HCS présentaient un risque plus élevé de surpoids et d'obésité à début précoce (17) . De manière physiologique, la corpulence varie au cours de la croissance. En moyenne, elle augmente durant la première année de la vie, puis diminue jusqu'à l'âge de 6 ans, et augmente à nouveau jusqu'à la fin de la croissance. Cette remontée de la courbe de corpulence observée en moyenne à l'âge de 6 ans est appelée rebond d'adiposité (Annexe 3). Les études montrent que l'âge du rebond d'adiposité est corrélé à l'adiposité à l'âge adulte : plus il est précoce, plus le risque d'obésité est élevé (35). Dans leur étude, les estimations lisses de l'IMC brut moyen ont suggéré un nadir, ou un rebond de l'adiposité, à 3,3 ans pour les enfants SW et à 3,8 ans pour les enfants SV, soit plus de deux ans avant le nadir des enfants en bonne santé selon les courbes de croissance CDC (18,35).

En outre, les chercheurs ont remarqué qu'il existait une distribution plus défavorable de la graisse abdominale (pour le même niveau d'obésité) (17,18,23). En effet, plusieurs études (17,18,23) ont montré que les adolescents et les jeunes adultes atteints d'HCS présentaient

un tissu adipeux viscéral (VAT) et un tissu adipeux abdominal sous-cutané (SAT) significativement augmentés par rapport aux témoins appariés. Cette distribution des graisses majoritairement abdominale exposerait les adolescents HCS à un risque plus élevé de complications métaboliques, avec notamment la possibilité qu'une augmentation de l'adiposité abdominale puisse favoriser les processus pathogènes liés au risque de maladies cardiovasculaires dans l'HCS (17,23).

Ensuite, les chercheurs ont porté leur attention sur l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (CIMT)(18,19). En raison de son augmentation rapportée chez les adultes atteints de la forme classique de 21-OHD et chez les enfants atteints de maladies chroniques, laissant suggérer une lésion vasculaire précoce, le CIMT constitue un facteur prédicteur indépendant du risque cardiovasculaire chez le jeune sujet atteint d'HCS (18,19). Le CIMT était également corrélé positivement à l'IMC et la pression artérielle systolique mais pas à la forme clinique d'HCS (18,20).

En outre, deux études ont montré que la pression artérielle systolique, contrairement à la pression artérielle diastolique, était significativement plus élevée que dans la population de référence (17,20). Dans cette mesure, le travail d'Harrington et al. (37) a permis de constater que les enfants atteints d' HCS présentaient une dysfonction vasculaire et des muscles lisses importante, comparables aux sujets sains qui présentaient une obésité légère à modérée (19). D'après ces études, la pression artérielle systolique n'était pas associée à l'IMC (20) ou à la forme clinique d'HCS (18).

L'hypothèse selon laquelle les effets des stéroïdes sexuels surrénaliens et des glucocorticoïdes augmenteraient le risque cardiovasculaire a été avancée dans plusieurs études (18–20). Dès lors, les scientifiques se sont intéressés aux associations potentielles entre l'obésité et la forme d'HCS ou la posologie du traitement hormonal. Les études ne corrélaient pas l'IMC ou le CIMT à la posologie du traitement hormonal (18–20).

Bien que sous traités, ces domaines d'investigation semblent donc importants à la lumière des données récentes sur le risque plus élevé de maladies cardiovasculaires des enfants et adolescents atteints d'HCS par rapport à la population générale (15,17–20,23).

En dépit de la volonté d'adapter au mieux les doses de glucocorticoïdes au cours de la dernière décennie, un certain nombre de jeunes atteints d'HCS sont en surpoids voire obèses

et hypertendus. Il reste à déterminer si cela reflète les tendances générales de la population ou indique la nécessité d'optimiser davantage les schémas thérapeutiques (16,18–21,24).

1.3 Fertilité

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels et communs dans les deux formes de bloc 21-hydroxylase. Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyperandrogénie surrénalienne et, d'autre part, de l'accumulation de la progestérone et dans une moindre mesure de la 17-OHP. L'excès d'androgènes surrénaliens induit avant tout un déficit gonadotrope, d'autant plus important que l'hyperandrogénie est sévère (38) (Figure 6).

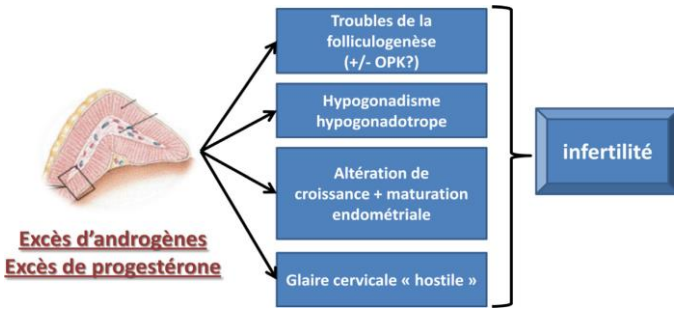


Figure 6 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité chez les femmes présentant une forme classique ou non classique par déficit en 21-hydroxylase.

Le pronostic en terme de fertilité des femmes présentant une forme non classique de déficit en 21-OHD est plus favorable que celui des femmes présentant une forme classique (38).

Dans la revue de la littérature rédigée par Robin et al. (2014), les auteurs ont rapporté le travail dirigé par Bidet et al. (39) qui ont repris de manière rétrospective le devenir reproductif de 190 patientes atteintes d'une forme non classique de 21-OHD. Environ 12 % de ces femmes avaient « officiellement » consulté pour infertilité. Quatre-vingt-cinq femmes ont obtenu au moins une grossesse et 141 naissances vivantes ont été rapportées. Environ 41,1 % des grossesses étaient obtenues à l'aide du traitement par glucocorticoïdes et 10 % d'entre elles sous traitement inducteur de l'ovulation (éventuellement associé à un traitement par glucocorticoïdes). Le taux cumulé de grossesses à un an dans cette série était de 75,9 % ce qui est correct mais qui reste inférieur à celui de la population générale (environ 90 %) (38).

En outre, toujours dans l'étude de Bidet et al., le taux de fausses couches spontanées précoces était relativement élevé, de presque 20 % (versus 10–15 % dans la population générale). Les mécanismes à l'origine de ces taux élevés de fausses couches spontanées précoces impliqueraient probablement à la fois des problèmes de qualité ovocytaire secondaire à l'hyperandrogénie chronique mais aussi à des anomalies de la croissance et de la maturation endométriale (38).

Concernant les formes classiques, nous retrouvons assez peu de d'études qui se sont intéressées à la fertilité des patients. Une revue de littérature par Claahsen-van der Grinten et al. (40), a rapporté des taux de naissances vivantes de 0 à 10 % chez les femmes présentant une forme classique avec syndrome de perte de sel et de 35 à 50 % chez les femmes présentant une forme classique virilisante pure (38). Un des éléments déterminants pour le pronostic de fertilité chez les patientes présentant une forme classique de déficit en 21-OHD reste l'équilibre du traitement hormonal substitutif (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) chez celles ayant eu un syndrome de perte de sel ou un traitement freinateur par glucocorticoïdes dans les formes virilisantes pures (38). L'autre élément déterminant en terme de fertilité et spécifique aux formes classiques de déficit en 21-OHD est d'ordre sexologique. En effet, les patientes en raison de l'hyperandrogénie surrénalienne pendant la vie fœtale subissent des troubles de la différenciation des organes génitaux externes à l'origine d'une atypie des organes génitaux externes en période néonatale (38).

De plus, une revue de la littérature par Daae et al. (2018) s'est intéressée à la fertilité des hommes atteints d'HCS. Les auteurs ont montré la présence de *Testicular Adrenal Rest Tumors* (TARTs) ou inclusions surrénaliennes intratesticulaires (ISIT) qui sont des tumeurs bénignes souvent bilatérales typiquement situées au niveau du *rete testis*. Elles sont retrouvées chez 0 à 94% des patients selon les cohortes. Cette complication peut alors conduire à une dysfonction gonadique et une infertilité, et par conséquent venir impacter la santé sexuelle de ces hommes (27,41). Il a été rapporté que la fertilité variait de normale à sévèrement altérée chez les hommes atteints de d'HCS par rapport aux données nationales ou aux groupes témoins (27).

2. Sexualité

Le sexe est une catégorie binaire fondamentale de toutes les espèces de mammifères, y compris les humains, car les différences fonctionnelles entre les deux sexes sont essentielles à la reproduction des mammifères (42). Cela lui confère une importance dans l'organisation des sociétés humaines traditionnelles. Le Développement Sexuel Différent (DSD) place littéralement un nouveau-né « *entre les sexes* » (Hughes et al., 2006) (43), confrontant les parents et les médecins au défi de savoir comment intégrer l'enfant dans la structure sociétale binaire : c'est-à-dire, « *quel sexe attribuer, et si, quand et comment aligner chirurgicalement l'apparence génitale avec le sexe attribué* » (42). Dans une étude européenne multicentrique réalisée chez une population de personnes présentant un DSD, la dysphorie de genre a été étudiée. Les personnes dysphoriques de genre sont non seulement insatisfaites du sexe qui leur a été attribué à la naissance, mais elles en souffrent également. Actuellement, les données sur la question ne sont pas très précises, on estime de 0,005 à 0,014% des hommes (selon leur sexe de naissance) et de 0,002 à 0,003% des femmes (selon le sexe de naissance) qui correspondent aux critères diagnostics de la dysphorie de genre selon le DSM-V. Dans un échantillon de 226 patients atteints d'HCS, le pourcentage de dysphorie de genre était égal à 0,4%. Néanmoins, les pédiatres et endocrinologues sont catégoriques : il n'y a pas plus de dysphorie de genre dans les hyperplasies congénitales des surrénales (29).

En outre, dans le cadre du suivi des enfants et adolescents avec un DSD, les examens physiques réalisés en routine mettent beaucoup plus l'accent sur le développement génital que les examens des individus sans DSD. Cela est particulièrement vrai dans les syndromes comme l'hyperplasie surrénale congénitale chez les filles, dans lesquels les examens génitaux constituent un outil important pour surveiller l'efficacité du traitement glucocorticoïde quotidien dans la suppression de l'excès d'androgène endogène (21).

L'attention médicale accordée aux organes génitaux est encore renforcée par le fait que les affections DSD sont « rares ». Les examens génitaux des enfants et des adolescents atteints de DSD sont donc plus susceptibles d'être utilisés comme occasions de formation pour les étudiants (21). C'est pourquoi, dans une étude qualitative menée par H. Meyer-Bahlburg et al. (2017), 62 femmes atteintes d'HCS de formes variables ont été interrogées lors d'entretiens rétrospectifs. Les expériences de stigmatisation étaient courantes et rapportées par près des

deux tiers des femmes participantes atteintes d'HCS classique. En effet, les examens médicaux génitaux sont effectués assez régulièrement chez les filles atteintes d'HCS et peuvent être ressentis comme désagréables et intrusifs et, de ce fait, devenir des événements aversifs marquants. Environ un quart des femmes atteintes d'HCS a déclaré avoir vécu les examens génitaux pendant l'enfance et l'adolescence comme des événements indésirables qui ont contribué à leur sentiment d'avoir une « *undesired differentness* » ou différence indésirable (Goffman, 1963). Il n'est donc pas surprenant que les examens médicaux répétitifs des parties génitales contribuent à la stigmatisation intériorisée d'être en quelque sorte « anormale ». Le sentiment d'être réifié ou la cible d'un spectacle « anormal » a été particulièrement ressenti lorsque les examens ont impliqué des groupes d'étudiants en médecine. (21).

Ainsi, les cliniciens qui se spécialisent dans le travail avec cette population savent que la stigmatisation liée à l'intersexualité vécue et anticipée dans diverses situations sociales préoccupe de nombreuses personnes atteintes de DSD et peut être un facteur contribuant à l'augmentation documentée des problèmes psychiatriques jusqu'au suicide. Une telle stigmatisation est l'une des principales raisons parmi d'autres de recourir à la chirurgie génitale correctrice précoce pour aligner l'apparence génitale sur le sexe assigné (21).

En effet, l'atypie génitale et l'incertitude souvent liée à l'attribution du sexe peuvent représenter un traumatisme psychosocial pour la famille et comportent un risque de stigmatisation sociale. Dans le but de restaurer une anatomie typique et fonctionnelle, du point de vue urinaire, reproductif, sexuel et psychosocial, l'approche habituelle de traitement a souvent été la chirurgie reconstructive génitale, comme la vaginoplastie, y compris la séparation de l'urètre et du vagin, la relocalisation de l'intrus vaginal au périnée, et la clitoroplastie pour les patients présentant des formes plus sévères de masculinisation clitoridienne. Ces procédures chirurgicales sont techniquement complexes et peuvent entraîner des complications peropératoires et postopératoires (sténose vaginale, infections urinaires, incontinence urinaire, fistules), et d'autres chirurgies correctives ultérieures peuvent être nécessaires (22). Néanmoins, les résultats avancés d'une revue systématique de la littérature par A. Paye- Jaouen et al. (2012) sur la reconstruction chirurgicale génitale des patientes atteintes d'HCS sont encourageants. En effet, l'étude regroupant 29 études observationnelles soit 1178 patient(e)s principalement atteint(e)s d'une HCS classique a

montré, après un suivi moyen de 10,3 ans, que la plupart des patient(e)s (79,4%) étaient satisfaits des résultats chirurgicaux (22).

Quant à la satisfaction sexuelle, celle-ci a fait l'objet d'analyses au travers du score *Female Sexual Function Index* (FSFI) (44), sous-entendue la sexualité des patient(e)s que l'on a assigné dans le sexe féminin. Six domaines de la fonction sexuelle sont explorés par 19 items : le désir, l'excitation, la lubrification, l'orgasme, la douleur et la satisfaction sexuelle. Les scores FSFI peuvent varier de 2 à 36. Les études sur la satisfaction sexuelle auprès des patient(e)s qui ont subi une intervention chirurgicale sont peu nombreuses.

Dans une revue de la littérature, par J. Almasri et al. (2018), la moyenne des scores FSFI de quatre études était égale à 25,13. Les scores moyens de chacune des sous-composantes du FSFI variaient de 3,77 à 4,41 (score maximum pour chaque composante : 6). Si certaines études ont rapporté des scores FSFI significativement plus faibles chez les femmes HCS qui avaient subi une intervention chirurgicale que chez le groupe contrôle (45), d'autres n'ont montré aucune différence substantielle par rapport aux témoins (22,46–48). Dans l'étude menée par Almasri et al., la proportion de personnes actives sexuellement était de 88,5% après chirurgie, parmi elles, seules 48% avaient des rapports sexuels « confortables » (45). Dans la continuité de ces résultats, nous pouvons supposer que les personnes présentant des dyspareunies légères à sévères étaient susceptibles d'avoir moins ou pas de rapports sexuels et par conséquent, étaient nécessairement non représentées dans le calcul du score.

Enfin, la satisfaction sexuelle est nécessairement corrélée à l'estime de soi et à l'image corporelle, aux capacités d'individuation, d'affirmation de soi, de communication affectives et imaginaires. Autant de facteurs remis en question à l'adolescence et pourtant nécessaires à l'épanouissement de l'individu. Cependant, nous n'avons retrouvé aucune étude sur la sexualité adolescente dans un contexte d'hyperplasie congénitale des surrénales. Il est intéressant de noter que pour la plupart des participant(e)s, les expériences négatives rapportées se situaient pendant l'adolescence. Celles-ci peuvent suggérer trois éléments : l'alliance plausible de la sensibilité accrue liée à l''image du corps et propre à cet âge, la sensibilisation croissante aux enjeux romantiques et érotiques, et plus largement la qualité de vie (21). La maladie chronique, et particulièrement l'HCS, assaillie le corps et notamment le

corps sexué. Aux yeux de l'adolescent, le risque d'hypofertilité voire d'infertilité que la maladie entraîne, apparaît comme une menace qui pèse sur le corps sexué (49).

3. Santé psychologique

3.1 Qualité de vie

Le processus d'adaptation à la maladie chronique est hétérogène, variable et dépend des caractéristiques de l'individu et de son environnement (28). A mesure que l'enfant avance en âge, l'importance des facteurs physiques et biomédicaux en tant que déterminants de la qualité de vie diminuent au profit des facteurs psychosociaux (28, 32).

En 1994, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la qualité de vie comme « la façon dont les individus perçoivent leur position dans la vie, […]. Il s'agit d'un concept large, qui incorpore de façon complexe la santé physique d'une personne, son état psychologique, son degré d'indépendance, ses relations sociales, ses convictions personnelles et sa relation avec des éléments importants de l'environnement. » (50) Face aux répercussions que l'état de santé d'un individu peut avoir sur sa qualité de vie, un nouveau concept a émergé : la qualité de vie liée à la santé ou *Health Related Quality of Life*. A ce jour, il existe peu de données sur la qualité de vie liée à la santé des personnes atteintes d'HCS, encore moins chez les enfants et les adolescents (24). Si certains auteurs ne voient pas de différence entre adolescents malades et en bonne santé (23), d'autres affirment que les premiers sont plus isolés et pratiquent moins d'activités sociales (31, 32, 44-48). Par ailleurs, les retentissements et les contraintes de la maladie peuvent amener les pairs à rejeter ou mettre à distance l'adolescent concerné (30).

En effet, l'étude menée par Halper et al. sur la qualité de vie des enfants et des adolescents atteints d'HCS reposait sur l'auto-évaluation par le PedsQL™ (*Pediatric Quality of Life Inventory*™) des adolescents. Cette échelle comprend quatre dimensions : physique, émotionnelle, sociale et scolaire. D'après les scores par dimension et le score global, il n'existait pas de différence significative entre les enfants atteints d'HCS et ceux en bonne santé (23).

De plus, Santos et al. se sont appuyés sur l'auto-évaluation des adolescents en s'intéressant plus particulièrement à la participation à l'école (PSCH, *Participation at SCHool*) et les relations avec les pairs (PLTF, *Participation in Leisure Time with Friends* ou participation aux loisirs avec les amis). Il a été démontré que ces deux aspects impactaient positivement la santé des jeunes et par extension leur qualité de vie. L'étude n'avait pas pour objectif d'analyser les impacts propres à certaines pathologies mais plutôt les effets généraux générés par la maladie chronique à l'adolescence. En effet, la littérature souligne qu'en dépit des différences biologiques, l'expérience de la maladie chronique présente des similitudes dans les défis psychosociaux et les conséquences qu'elle impose aux adolescents. Les résultats de l'étude ont montré que le groupe d'adolescents qui estimait que la maladie chronique n'affectait pas la PSCH, présentait une meilleure qualité de vie, à savoir une meilleure santé psychosomatique, une plus grande résilience et des compétences d'autorégulation plus élevées par rapport aux personnes qui ont estimé que la maladie chronique affectait la PSCH. Il en a été de même pour la PLTF. Ces résultats sont cohérents avec les recherches antérieures qui ont montré que la majorité des adolescents atteints de maladies chroniques était satisfaite de sa vie personnelle et sociale, tandis que certains trouvaient la maladie difficile à gérer. Cependant, il persiste un nombre important d'adolescents (13-18%) qui ont exprimé que la maladie chronique affectait la PSCH et la PLTF. (28).

L'environnement social joue donc un rôle crucial en présence d'une maladie chronique. Les liens avec les pairs et la participation à des activités sociales sont des aspects clés dans l'épanouissement des jeunes et améliorent la qualité de vie (23,28).

Une revue systématique de la littérature menée par Daae et al. s'est intéressée à la qualité de vie et à l'ajustement psychologique des hommes atteints d'HCS (27). Cinq des six études (44-48) sur la qualité de vie des hommes atteints d'HCS ont rapporté une diminution de la qualité de vie par rapport à la population de référence. Autrement dit, les femmes comme les hommes sont confrontées à un certain nombre de défis, tels que vivre avec une maladie chronique rare, les effets secondaires liés aux glucocorticoïdes, l'absentéisme scolaire en raison de rendez-vous médicaux fréquents, les effets possibles des androgènes sur le développement du cerveau et le comportement, les risques d'atteinte à la santé génésique, les problèmes psychosociaux et émotionnels potentiels engendrés par la maladie et son traitement. Cependant, comme l'étude l'a démontré, certains défis peuvent être spécifiques

aux hommes, tels que le développement potentiel des TARTs ou ISIT, leur impact possible sur la santé reproductive et le risque d'hypogonadisme secondaire dû à un mauvais contrôle de la pathologie (27).

3.2 Image du corps et estime personnelle

Dans Le corps adolescent, A. Biraux reprend la formulation de Spinoza « *le corps que j'ai n'est pas le corps que je suis* » (52) afin de décrire le processus adolescent. Le corps n'existe pas seulement comme un rapport physique au monde mais il est également une construction symbolique de notre « être-au-monde » (40, 46).

La perception de soi est définie comme la conscience des caractéristiques qui constituent le sujet et comprend les aspects de l'image corporelle et de l'estime de soi (49). Selon Paul Schilder, psychiatre, l'image corporelle est « *l'image de notre propre corps que nous formons dans notre esprit, autrement dit, la façon dont notre corps nous apparaît à nous-même* ». C'est la somme des jugements conscients et inconscients que nous portons à l'égard de notre corps. Elle englobe les perceptions présentes et passées (47, 48). Selon le Larousse de la psychologie, l'estime de soi se définit comme « *l'attitude plus ou moins favorable envers soi-même, la manière dont on se considère, le respect que l'on se porte, l'appréciation de sa propre valeur dans tel ou tel domaine* » (55). Une image corporelle positive et une estime personnelle sont donc deux notions inhérentes à la qualité de vie d'un individu, y compris à sa sexualité (29).

Dans l'étude menée par T. van de Grift et al., si l'image corporelle et l'estime personnelle des femmes atteintes de HCS étaient modérément positives, les scores étaient généralement inférieurs à ceux retrouvés dans les groupes témoins (29). Les femmes se sentaient moins féminines, signalaient davantage d'évitement sexuel et étaient concernées par leur apparence et leur fonction génitale. Une image corporelle négative était significativement liée au degré de virilisation à la naissance (29). De plus, une image corporelle positive était associée à un IMC plus bas, à une absence d'hormonothérapie, à une faible gêne corporelle et à des scores d'anxiété et de dépression plus bas. Par ailleurs, une meilleure estime de soi était associée à des faibles niveaux de gêne corporelle, d'anxiété et de dépression (29).

Afin de construire cette représentation simultanée du corps adolescent et du corps malade, l'adolescent doit investir le corps malade. Le caractère génétique et héréditaire de

l'hyperplasie congénitale des surrénales vient souligner cette idée d'un mauvais objet à l'intérieur de soi : la maladie est apparue en même temps que la venue au monde du sujet, elle est profondément inscrite en lui, dans ses gènes (49). N. Giloux parle d'un processus de « *travail de souffrance* » ou « *travail d'objectalisation de la maladie* » : c'est « un *travail psychique permettant d'investir le corps autrement que comme corps malade sans pour autant nier la maladie et ses contraintes* » (56). L'enjeu pour l'adolescent porteur de maladie chronique est donc de parvenir à effectuer un travail d'intégration de la maladie chronique en même temps que le travail pubertaire (57). Ces deux processus permettent de faire cohabiter image du corps adolescent et image du corps malade ce qui est essentiel pour maintenir la cohésion narcissique de l'adolescent fortement menacée par la difficulté à investir le corps. L'adolescent malade ne doit pas seulement être un corps malade, il doit être un corps adolescent (49).

3.3 Troubles psychologiques et psychiatriques

Dans le cadre des maladies chroniques, les difficultés psychologiques sont souvent masquées par les enjeux thérapeutiques somatiques placés au premier plan (31,38). Pourtant, les travaux retrouvés sont unanimes sur le fait que la proportion d'adolescents atteints de maladie chronique et concernés par la dépression est plus élevée que dans la population générale (25,26,28,30). D'après la littérature, les adolescents malades présentent deux à trois fois plus de symptômes dépressifs que ceux en bonne santé. La maladie chronique est bien un facteur de risque de dépression car les contraintes qu'elle impose sont en complète opposition avec les tâches développementales de l'adolescence (30).

Chez les adolescents atteints de maladie chronique, la prévalence des tentatives de suicide est plus élevée que dans la population générale, ce qui s'explique par plusieurs facteurs : le premier facteur est la prévalence plus élevée de dépression dans cette population. La fréquence et l'intensité des troubles dépressifs chez les patients adolescents entrainent logiquement une augmentation du risque suicidaire par rapport aux adolescents en bonne santé. Le deuxième facteur est l'altération de l'image du corps. La survenue d'une maladie met le corps en défaut. Puisque c'est à travers lui qu'arrivent les difficultés, c'est à lui qu'il faut s'en prendre. Les adolescents malades sont ainsi plus enclins à attaquer leur corps et, par la même, à se suicider (30). Dans l'étude menée par Ferro et al. chez les adolescents atteints de

maladie chronique, les pensées, plans et tentatives de suicide sur douze mois ont été mesurés à l'aide du *Suicide Sub-block* de l'OMS version du *Composite International Diagnostic Interview* 3.0 (58). Les résultats confirment l'augmentation des pensées et comportements suicidaires chez les adolescents et les jeunes adultes atteints d'une maladie chronique par rapport à leurs pairs en bonne santé (25).

Décrite depuis plusieurs décennies, l'association entre HCS et troubles psychologiques est source d'investigations plus récentes, avec notamment le rôle joué par les glucocorticoïdes dans les troubles psychologiques et psychiatriques comme l'anxiété, l'insomnie, les troubles du comportement, les troubles de l'humeur et les troubles psychotiques. Il existe également des preuves de l'influence des androgènes sur la réactivité émotionnelle, la structure et la fonction cérébrale, suggérant que les jeunes souffrant d'hyperandrogénie, comme dans le cas de l'HCS, pourraient être à risque de développer des troubles psychologiques ou psychiatriques. Dans les études réalisées sur l'impact des androgènes dans le cadre de l'HCS, les femmes font majoritairement l'objet des recherches. Parmi celles-ci, nous pouvons retrouver l'impact des androgènes sur la préférence pour les jouets stéréotypés selon le genre, l'identité de genre, l'intérêt professionnel lié au genre, le comportement sexuel, les niveaux d'agressivité et les capacités spatiales (26,27). Bien que les connaissances sur les femmes atteintes de HCS soient importantes et nécessaires, il existe un manque certain de littérature sur les conséquences psychologiques potentielles de l'HCS chez les hommes. Celui-ci est probablement expliqué par l'hypothèse selon laquelle les hommes atteints de HCS sont exposés à des niveaux d'androgènes prénataux normaux (27).

Dans l'étude menée par Mueller et al. l'entretien psychiatrique, réalisé au moyen de *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime version* (59) chez des enfants et adolescents atteints d'HCS or de FMPP (*Familial Male Prococious Puberty* ou Puberté Précoce Familiale limitée aux Garçons (PPFG)), a révélé que 33 à 55% de l'échantillon souffraient d'un trouble psychiatrique. Alors que les femmes avec une HCS présentaient un taux de comorbidité de 33% avec un trouble psychiatrique, les hommes HCS et FMPP présentaient un taux de comorbidité de 51 à 56%. Parmi les troubles retrouvés, le TDAH et les troubles anxieux étaient les plus répandus (26).

La pertinence des androgènes dans le développement de la psychopathologie a été suggérée sur la base des différences liées au sexe dans la prévalence, l'évolution et la réponse

au traitement de plusieurs troubles psychiatriques. Bien que l'étiologie des troubles anxieux ne soit pas entièrement comprise, les preuves des études précliniques et cliniques soutiennent la contribution de la CRH dans l'expression des comportements liés à l'anxiété. Chez les patients avec une HCS, une augmentation de la sécrétion de CRH est attendue à l'état non traité ou sous-traité. Cette augmentation de la sécrétion de CRH reflète un blocage de la production de cortisol, conduisant à une élévation globale de la CRH en raison d'un manque d'inhibition de rétroaction (26).

Enfin, ces résultats fournissent des preuves préliminaires que les jeunes atteints d'hyperandrogénie pourraient être à risque de troubles anxieux et les hommes ayant des causes génétiques d'hyperandrogénie pourraient être à risque de TDAH et de troubles du comportement (26,27). Un des effets majeurs de la dépression sur l'adolescent malade chronique est une diminution de l'adhésion au traitement (30).

4. Autonomie, adhésion thérapeutique et refus de soin

Au cours des trois dernières décennies, les maladies chroniques ont pris une importance grandissante dans la médecine de l'adolescent (60). Comme abordé précédemment, l'adolescence correspond à cette période de transition entre l'enfance et l'âge adulte pour laquelle la redéfinition de soi et l'autonomisation occupent des places importantes (30). L'existence antérieure ou la survenue et l'installation d'une maladie chronique vont perturber singulièrement cette période. La maladie chronique est source de contradictions et de conflits entre les besoins de santé qu'elle suscite, bien souvent assurés sous le contrôle des parents, et la nécessité d'autonomisation de l'individu. L'atteinte corporelle, ses restrictions et les contraintes thérapeutiques de la maladie s'opposent aux besoins d'émancipation et d'expérimentation nécessaires au processus de construction identitaire de l'adolescent (30,60). Dans un article, les auteurs désignent l'adolescence comme une période durant laquelle le sujet réinterroge le ressenti et les projections de ses parents, en particulier dans les situations de maladies de transmission héréditaire. La tâche consiste alors à investir ce corps malade et ses limitations (61). Lorsqu'il n'est pas malade, l'adolescent dispose de temps pour s'approprier les changements qui s'imposent à lui. En cas de maladie chronique, la situation est beaucoup plus complexe, puisque la qualité de l'estime de soi, particulièrement lorsque la maladie intervient depuis l'enfance, est souvent atteinte (61,62). De plus, lorsque

la maladie est visible et touche les organes génitaux par exemple, elle ravive les blessures narcissiques du sujet (62).

Dans ce contexte, il arrive que le sujet ait besoin d'oublier sa maladie et se comporte comme s'il était « magiquement » dégagé des contraintes qu'elle lui impose. Ces actes manqués sont souvent les tentatives à risque qui en témoignent (61). Cette opposition entre maladie chronique et adolescence soulève notamment des interrogations en lien avec l'adhésion thérapeutique. L'adolescent doit bien vérifier qu'il n'existe pas un moyen d'échapper à sa maladie (61).

L'adhésion thérapeutique regroupe les notions d'observance, de compliance et de refus de soin (30,61,62). L'observance est définie comme « *le degré de concordance entre le comportement d'un individu en termes de prise médicamenteuse, suivi de régime ou changement de style de vie, et la prescription médicale* » (63).

Dans l'enfance, la question de l'adhésion thérapeutique se pose généralement moins car elle reflète avant tout celle des parents. A l'adolescence, le sujet acquiert de nouvelles responsabilités vis-à-vis de sa maladie et de son traitement. Cependant, c'est aussi à cette période qu'apparaissent les premiers signes de non-adhésion thérapeutique. De nombreux facteurs influencent l'adhésion au traitement de l'adolescent : la nature et le mode d'entrée dans la maladie, la connaissance de celle-ci, le niveau de conscience des troubles du patient (insight), l'entourage familial, les caractéristiques du traitement et la qualité de la relation avec le(s) soignant(es) (30,61,62). Néanmoins, il est important de ne pas considérer le défaut d'observance comme le propre de l'adolescent (30).

Les auteurs proposent trois axes d'interprétation qui s'inscrivent dans un travail de recherche autour de la question de la non-adhésion thérapeutique chez les adolescents :

- La non-adhésion thérapeutique comme conduite à risque. Dans ses formes extrêmes, la non-adhésion thérapeutique correspond à une conduite à risque dont les conséquences sur le sujet sont essentiellement d'ordre somatique. Par définition, une conduite à risque est un engagement délibéré et répétitif dans un comportement dangereux (30). La conduite à risque peut se décliner soit sur un mode actif : arrêt de tout traitement, soit sur un mode passif : écart massif par rapport aux prescriptions avec un risque potentiellement létal (61). En arrêtant leur traitement, les patients se

voient repousser leurs limites et tester leur résistance. Plus qu'une fin en soi, c'est un véritable moyen de se sentir vivant (30) ;

- La non-adhésion thérapeutique comme équivalent suicidaire. L'adolescent y voit là un moyen de reprendre le contrôle de maladie en choisissant délibérément d'attaquer son corps (30). Un geste qui permettrait de transgresser les interdits posés par ses parents notamment, d'affirmer sa décision et de montrer qu'il existe (20) ;
- La non-adhésion thérapeutique comme réactivation d'un vécu d'abandon. Elle devient un mode de négociation leur permettant de vérifier qu'ils sont aimables malgré leur maladie et de s'assurer qu'ils ne seront pas abandonnés. La maladie est alors une occasion de mettre à l'épreuve l'amour et l'attention qu'on leur porte. Plus qu'un mode de négociation, les adolescents testent aussi, par le biais de la non-adhésion au traitement, la résistance du personnel soignant (30).

5. Synthèse et vérification des hypothèses et atteintes des objectifs

Notre première hypothèse concernait la santé physique des adolescents atteints d'HCS. Cette RSL nous a permis d'observer une augmentation, par rapport à la population générale, du surpoids et de l'obésité, de l'hypertension, de l'ostéoporose cortico-induite et des complications gonadiques (hypofertilité voire infertilité, fausses couches spontanées précoces, TARTs).

Notre deuxième hypothèse s'intéressait à la qualité de vie et à la santé sexuelle des adolescents atteints d'HCS. Nous n'avons pas retrouvé d'étude s'intéressant à la satisfaction sexuelle des adolescents contrairement à la qualité de vie. Un élément intéressant concernait la stigmatisation ressentie par les patientes présentant une atypie des OGE lors de consultations médicales. Ces dernières semblaient particulièrement la subir pendant l'adolescence. Bien que les études n'aient pas permis de montrer de différence significative de la satisfaction sexuelle et de la qualité de vie par rapport à la population générale, nous pouvons néanmoins conclure que ces dimensions étaient nécessairement impactées.

Notre troisième hypothèse concernait la prévalence des idées suicidaires et tentatives de suicide. Dans cette RSL nous avons observé, d'une part, une diminution de l'estime de soi et de l'image corporelle des sujets atteints d'HCS, et d'autre part, une augmentation des troubles

psychologiques et psychiatriques (anxiété, dépression, idées suicidaires, troubles du comportement) chez les adolescents porteurs de maladie chronique.

Notre quatrième et dernière hypothèse soulevait les questions de l'autonomisation et de l'adhésion thérapeutique des adolescents porteurs de maladie chronique, pour lesquelles nous avons observé une diminution.

Ainsi, cette RSL nous a permis d'atteindre nos trois objectifs secondaires.

L'HCS a un impact physique conséquent sur les adolescents atteints par cette pathologie et ceci quel que soit le sexe.

De plus, comme toute pathologie chronique, l'HCS augmente les idées suicidaires et les tentatives de suicides, ainsi que les troubles psychologiques et psychiatriques. De fait, l'HCS a un impact psychologique indéniable sur les adolescents atteints.

Enfin, nous avons retrouvé dans cette RSL que l'HCS avait très certainement un impact sur la qualité de vie et la santé sexuelle des adolescents. Dans toute pathologie chronique, nous observons également une diminution de l'adhésion thérapeutique au moment de l'adolescence. Nous pouvons donc conclure que l'HCS a un impact relationnel chez les adolescents atteints.

En conclusion, l'impact global de l'HCS sur la vie des adolescents est indéniable d'où l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire et adaptée à cette période de la vie. Il va s'agir de veiller au respect de leur intimité, particulièrement exposée au moment des rendez-vous médicaux, mais également de déployer des stratégies thérapeutiques visant à les autonomiser. De plus, la prise en compte de leur parole est essentielle pour instaurer un climat de confiance et d'échanges, et permettre aux professionnels d'appréhender leurs difficultés et de répondre à leurs attentes. Enfin, il existe des associations, comme l'association Surrénales (64), vers lesquelles il est possible d'orienter ces jeunes. Le but serait de leur permettre de rencontrer des personnes susceptibles de partager leurs difficultés et défis du quotidien et ainsi venir rompre l'isolement vécu par certains.

6. Forces et limites de l'étude

6.1 Forces et limites liées au sujet

L'hyperplasie congénitale des surrénales représente un sujet dont l'étude est complexe, en particulier chez l'adolescent. Alors qu'un certain nombre d'articles sur la maladie chronique et l'adolescence a pu être identifié, nous avons relevé très peu d'articles mettant en rapport l'HCS et l'adolescence spécifiquement.

6.2 Forces et limites liées à l'étude

La principale force de cette RSL est qu'elle a été menée selon les recommandations PRISMA, la référence en la matière (13). Nous avons mené un vaste travail de recherche et de sélection des articles scientifiques au moyen de différents moteurs de recherche, six au total, sélectionnés pour leur pertinence, afin de couvrir un champ de recrutement le plus large possible. Nous avons également complété cette recherche par une exploration de proche en proche.

Cependant, cette RSL ne se prétend pas être exhaustive en raison de l'hétérogénéité géographique et culturelle des études sélectionnées, d'articles existants dans des bases de données non explorées, d'articles manqués par erreur ou d'articles inaccessibles. En raison du sujet de notre étude, nous avons choisi de ne pas exclure les études à faible niveau de preuve (NP4 ou Grade C) et qualitative. L'ensemble des études sélectionnées dans cette RSL a un faible niveau de preuve (NP3 et NP4 ou Grade C), avec le plus souvent une méthodologie de type rétrospective ou transversale. Etant donné que nous nous sommes intéressés aux différents aspects de la vie des adolescents atteints d'HCS, les études qualitatives constituaient une source d'information non négligeable, d'où la décision de les conserver dans cette étude. En outre, notre RSL présente des limites propres aux différents articles sélectionnés (biais des différentes études, manque d'information sur la méthodologie, critères d'inclusion et d'exclusion trop stricts, etc.). Enfin, les articles n'ont pas été relus pas des experts après sélection.

6.3 Biais

Concernant l'étude bibliographique, deux types de biais ont pu être relevés :

- un biais linguistique : seuls les articles en français et en anglais ont pu être retenus pour ce travail,
- un biais lié à la sélection des articles : les articles payants et non disponibles en texte intégral n'ont pas pu être retenus.

CONCLUSION

En conclusion, cette revue de la littérature nous a permis de nous intéresser aux enjeux spécifiques rencontrés par les adolescents atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. Au travers de l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'objectif était de déterminer l'impact d'une pathologie chronique sur la vie des adolescents.

L'hyperplasie congénitale des surrénales a un impact global sur la vie des adolescents. Cette maladie atteint non seulement les adolescents dans leur corps, mais aussi dans leur esprit, leur autonomie et leur vie affective. Outre les défis rencontrés par les praticiens et les familles concernant leur suivi et leurs traitements, les adolescents doivent faire face à de nombreux autres défis : physiques, psychologiques, psychosociaux, comportementaux et sexuels.

En d'autres termes, l'adolescence et la maladie chronique sont antinomiques. Alors que l'adolescence fait grandir, autonomise et conduit à la prise de risques, la maladie chronique, quant à elle, contraint, fait régresser et rend dépendant. Cette situation complexe est source d'enjeux thérapeutiques qui conduisent parfois l'adolescent à prendre des risques.

Ainsi, l'impact de cette maladie sur la vie des adolescents est réel et multidimensionnel. Néanmoins, les données recensées sont à mettre en relation avec les variations dans les schémas thérapeutiques et les spécificités individuelles à travers le monde.

Dans la continuité de cette revue de la littérature, nous pourrions envisager de mener une étude qualitative s'intéressant au vécu de l'hyperplasie congénitale des surrénales auprès d'adolescents atteints. En ciblant les centres hospitaliers possédant un service d'endocrinologie pédiatrique, nous pourrions interroger les patients, répondant aux critères admis par l'étude, lors d'entretiens semi-directifs sur les différentes thématiques abordées précédemment. Une telle étude permettrait d'approfondir ce travail avec des données plus tangibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase : Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Document validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé ; Avril 2011.
2. Daumas M-C. Le déficit congénital en 21-hydroxylase chez la femme adulte - à propos d'un cas clinique. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine] : Limoges ; 2012.
3. Salonne C, Barjot P. Prise en charge anténatale des grossesses à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales : à propos de cinq cas et revue de la littérature. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine]. Caen ; 2001.
4. Johnston G, Drieu D, Flambard C. L'image du corps chez l'adolescente porteuse de maladie chronique. Psychosom Relationnelle.2014;2(3):73-93.
5. Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 SA. Document validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé;Mars 2017.
6. Roussey M, Delmas D. Plus de 40 ans de dépistage néonatal en France : des données épidémiologiques majeures pour plusieurs maladies rares. Bull Epidémiol Hebd. 2015; (15-16):230-8.
7. Moore K, Persaud T. V. N., Torchia M. The Developing Human - 10th Edition. Philadelphia:Saunders;2015.
8. Prader. In: Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2018e éd. Disponible sur : http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=Prader%20(classification%20de)
9. Ecochard A. Endocrinologie de l'adolescent. 1, Pathologies chroniques : les enjeux de la transition.Paris:Springer;2012.168p.
10. Hauswald G. Définitions de l'adolescence. In: L'adolescence en poche. Paris : Eres; 2016.
11. Enquête INSERM : « Portraits d'adolescents – Enquête épidémiologique multicentrique en milieu scolaire »;2013.
12. Société Française d'Endocrinologie. Puberté normale et pathologique. [Internet] Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/article/806/poly2016-item-47-ndash-ue-2-puberte-normale-et-pathologique

13. Moher et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic Reviews.2015;4:1.
14. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc.avr1998;28(2):151-5.
15. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Dao-Tran A, D. Mittelman S, Gilsanz V, M. Schrager S, et al. Increased Abdominal Adiposity in Adolescents and Young Adults With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab.2015;8(100):E1153–E1159.
16. Halper A, Sanchez B, Hodges JS, Kelly AS, Dengel D, Nathan BM, et al. Bone mineral density and body composition in children with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf).2018;88(6):813-9.
17. Sarafoglou K, Forlenza GP, Addo OY, Kyllo J, Lteif A, Hindmarsh PC, et al. Obesity in children with congenital adrenal hyperplasia in the Minnesota cohort: importance of adjusting body mass index for height-age. Clin Endocrinol (Oxf).2017;86(5):708-16.
18. Rodrigues TMB, Barra CB, Santos JLS, Goulart EMA, Ferreira AVM, Silva IN, et al. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in young patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Arch Endocrinol Metab.2015;59(6):541-7.
19. Louise Fleming, Marcia Van Riper, Kathleen Knafl. Management of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia: an Integrative Review of the Literature. J Pediatr Health Care.2017;5(31):560-77.
20. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf).2014;80(4):471-7.
21. Meyer-Bahlburg HFL, Khuri J, Reyes-Portillo J, New MI. Stigma in Medical Settings As Reported Retrospectively by Women With Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) for Their Childhood and Adolescence. J Pediatr Psychol.2017;42(5):496-503.
22. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab.2018;103(11):4089-96.

23. Halper A, Hooke MC, Gonzalez-Bolanos MT, Vanderburg N, Tran TN, Torkelson J, et al. Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia. Health Qual Life Outcomes.2017;15: 194.
24. Gilban et al.: Health related quality of life of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia in Brazil. Health and Quality of Life Outcomes.2014;12:107.
25. Ferro MA, Rhodes AE, Kimber M, Duncan L, Boyle MH, Georgiades K, et al. Suicidal Behaviour Among Adolescents and Young Adults with Self-Reported Chronic Illness. Can J Psychiatry. 2017;62(12):845-53.
26. Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Green-Golan L, VanRyzin C, et al. Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyperandrogenism. Eur J Endocrinol. 2010;163(5):801-10.
27. Daae E, Kristin Billaud Feragen, Nermoen I, Henrik Falhammar. Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. Endocrine.2018;(62):3-13.
28. Santos T, de Matos MG, Marques A, Simões C, Leal I, Machado M do C. Adolescent's subjective perceptions of chronic disease and related psychosocial factors: highlights from an outpatient context study. BMC Pediatr.2016;16(1):211.
29. van de Grift TC, Cohen-Kettenis PT, de Vries ALC, Kreukels BPC. Body image and self-esteem in disorders of sex development: A European multicenter study. Health Psychol.2018;37(4):334-43.
30. Bouteyre E, B. Loue. L'adhésion thérapeutique chez l'adolescent atteint de maladie chronique : état de la question. Arch Pédiatrie.2012;(19):747-54.
31. Alexandre C, Rossi D, Tostain J. Androgènes et composition corporelle - Androgènes et métabolisme osseux. Prog Urol.2004;(14):719-730.
32. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Rev Rhum.2014;81(5):385-94.
33. Cetinkaya S, Kara C. The effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in children with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab.2011;24(5-6):265-9.
34. Evaluer et suivre la corpulence des enfants. Programme National Nutrition Santé ; 2011.

35. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent. Recommandation de Bonne Pratique. Document validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé ; Sept 2011.
36. Growth Charts - Clinical Growth Charts [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm
37. Harrington J, Peña A, Gent R, Hirte C, Couper J. Adolescents with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency have vascular dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf).2011;76:837-42.
38. Robin G, Decanter C, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Déficits en 21-hydroxylase et infertilité féminine : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. Gynécologie Obstétrique Fertil.2014;42(6):422-8.
39. 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(3):1182-90.
40. 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(5):677-85.
41. Claahsen-van der Grinten HL, Hermus ARMM, Otten BJ. Testicular Adrenal Rest Tumours in Congenital Adrenal Hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol.2009;(2009):1-8.
42. Meyer-Bahlburg HFL, Khuri J, Reyes-Portillo J, New MI. Stigma in Medical Settings As Reported Retrospectively by Women With Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) for Their Childhood and Adolescence. J Pediatr Psychol.2017;42(5):496-503.
43. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. Pediatrics.2006;118(2):e488-500.
44. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther.2000;26(2):191-208.
45. van der Zwan YG, Janssen EHCC, Callens N, Wolffenbuttel KP, Cohen-Kettenis PT, van den Berg M, et al. Severity of virilization is associated with cosmetic appearance and sexual function in women with congenital adrenal hyperplasia: a cross-sectional study. J Sex Med.2013;10(3):866-75.

46. Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? J Pediatr Surg.2016;51(3):465-8.
47. Lesma A, Bocciardi A, Corti S, Chiumello G, Rigatti P, Montorsi F. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. J Urol.2014;191(1):206-11.
48. Seyam RM, Bissada NK, Abdul-Aaly M, Sakati NA, Al Taweel W, Alkhudair WK. Long-term outcome of genital reconstruction of Middle Eastern women with congenital adrenal hyperplasia. Urol Ann.2013;5(4):277-82.
49. Johnston G, Drieu D, Flambard C. L'image du corps chez l'adolescente porteuse de maladie chronique. Psychosom Relationnelle.2014;3(2):73-93.
50. Quality of Life Assessment. The WHOQOL Group, 1994. What Quality of Life? The WHOQOL Group. In: World Health Forum. WHO, Geneva, 1996.
51. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab.2010;95(11):5110-21.
52. Birraux A. Le corps adolescent. Montrouge:Bayard;2004.250 p.
53. Meurin B. De l'image du corps de Paul Schilder aux représentations corporelles. La construction des représentations corporelles du bébé. Paris:Eres;2018.
54. Beyeler S, Perrotin L, Donnat N, Jaggi K, Jonniaux S, Monnet RL, et al. L'image corporelle, un concept de soin. Hôpitaux Universitaires de Genève; Oct 2016 : 22.
55. Larousse, éditeur. Estime de soi. In: Le Petit Larousse de la psychologie. 2019.
56. Giloux N. L' adolescent et la mucoviscidose. Presses Universitaires de France - PUF;1996.112 p.
57. Gutton F. « L'éprouvé originaire pubertaire et ses représentations », Adolescence, 1990, 2, 355-367 ; « La scène pubertaire aura-t-elle lieu ? », Adolescence, 1991, 1, 61-81. In: Chagnon J-Y. 45 commentaires de textes en psychopathologie psychanalytique. Dunod;2012:399-407.
58. Kessler RC, Ustün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Int J Methods Psychiatr Res.2004;13(2):93-121.

59. Kaufman J, Birmaher B, Axelson D, Perepletchikova F, Brent D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version;Nov 2016.
60. Lemerle-Gruson S, Méro S. Adolescence, maladies chroniques, observance et refus de soins. Cent Laennec.2010;58(3):21-7.
61. Bovin E, M. Gignon, C. Mille, B. Boudailliez. La non-observance thérapeutique face à une maladie au long cours à l'adolescence : conduites à risques … risques des conduites … de l'adolescent, des parents, du pédiatre. Neuropsychiatr Enfance Adolesc.2016;64(5):302-7.
62. C. Jousselme. L'adolescent atteint de maladie chronique à la conquête de l'autonomie. Médecine Mal Métaboliques.2013;7(4):325-9.
63. Développement et Santé | L'observance [Internet]. Disponible sur: https://devsante.org/articles/l-observance
64. Association Française sur les maladies des surrénales reconnue d'intérêt général [Internet]. Disponible sur: https://www.surrenales.com/

ANNEXE I - Check List PRISMA 2009

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

PRISMA 2009 Checklist

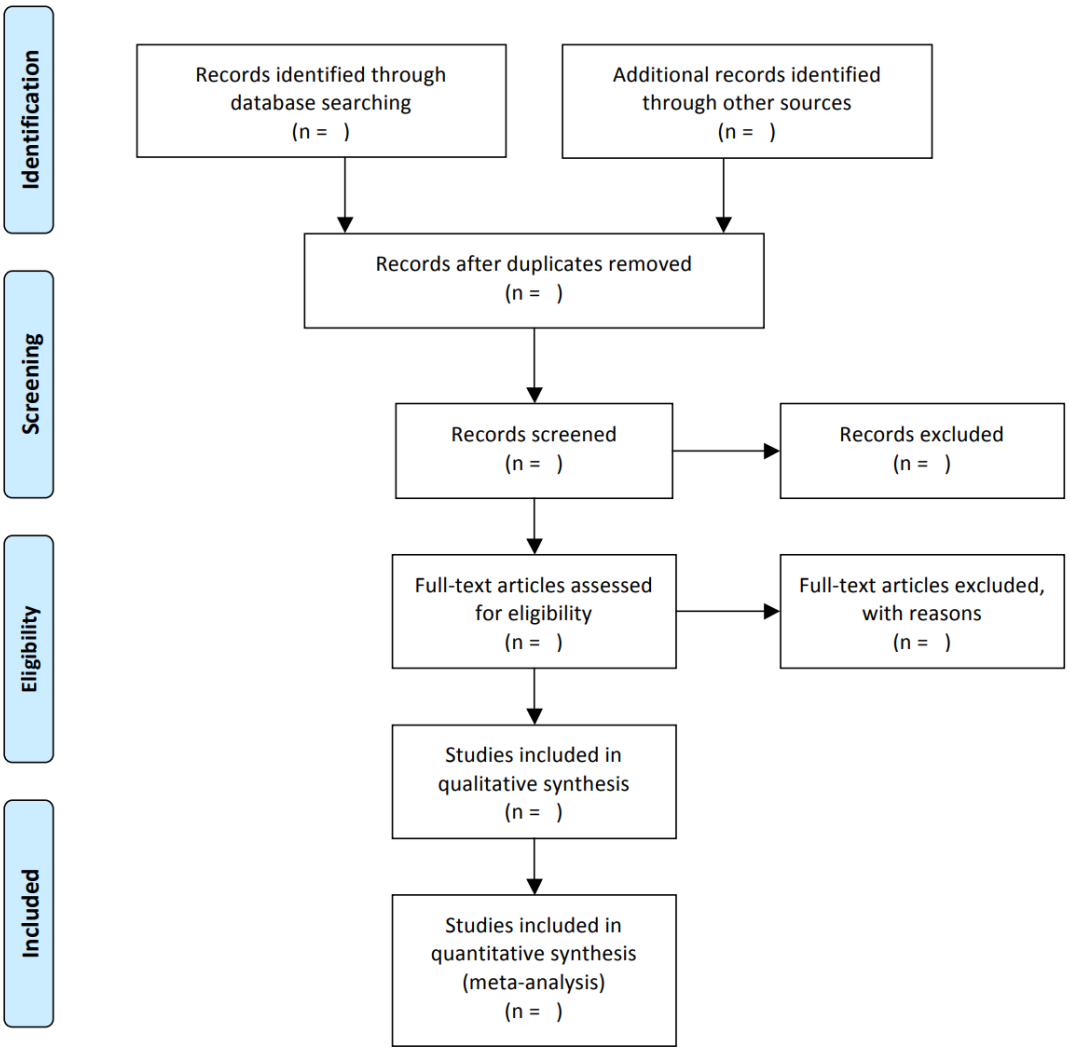
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: **www.prisma-statement.org**.

ANNEXE II - Digramme de flux PRISMA 2009

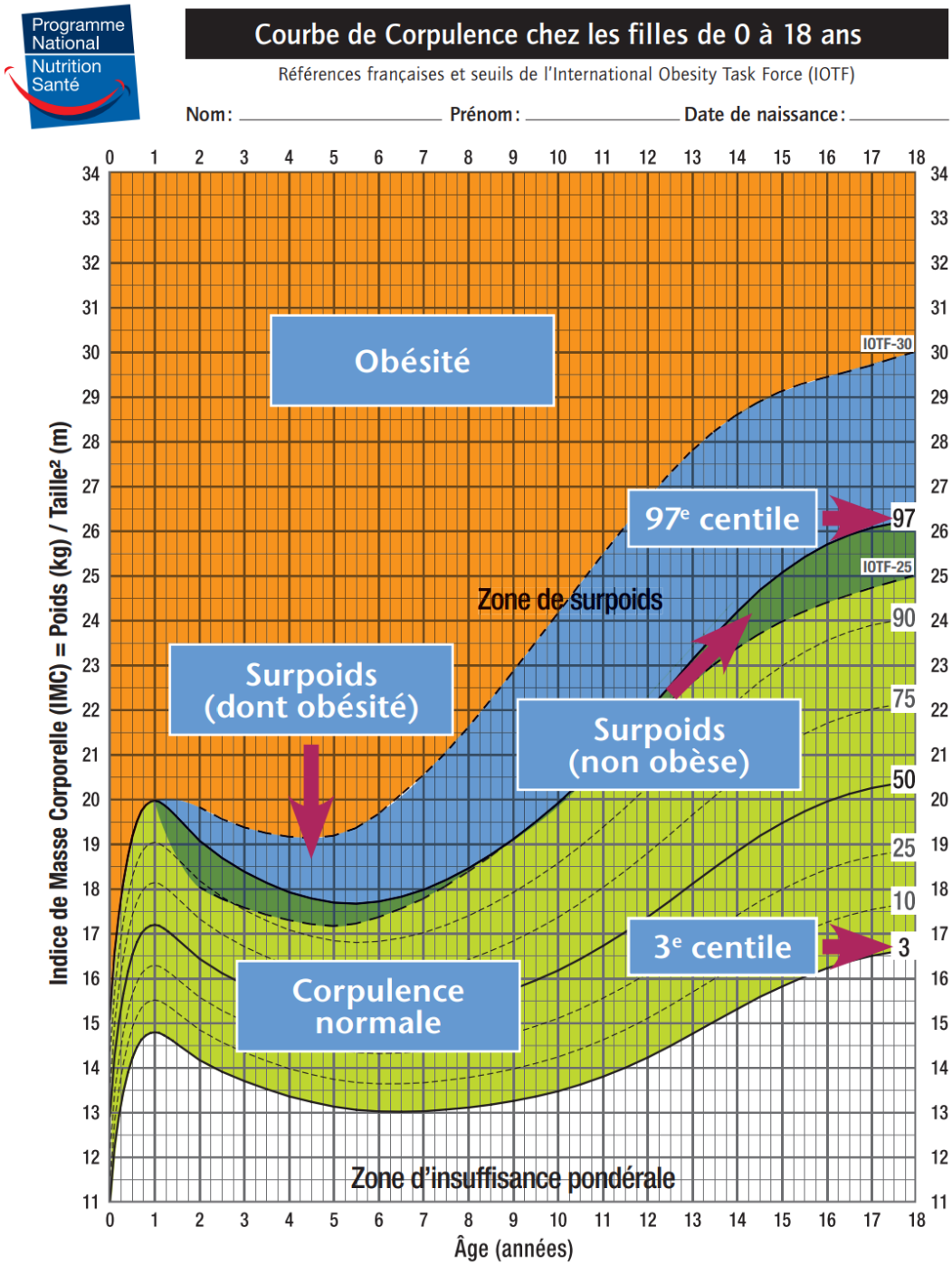
PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *P*referred *R*eporting *I*tems for *S*ystematic Reviews and *M*eta-*A*nalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

ANNEXE III - Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans



RESUME

L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES A L'ADOLESCENCE :
une revue systématique de la littérature

Introduction : L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) désigne un groupe de maladies autosomiques récessives caractérisées par des défauts enzymatiques de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Les enjeux de cette maladie chronique sont multiples. L'adolescence est un processus durant lequel le sujet est soumis à des remaniements physiques et psychiques. **Objectif** : Déterminer l'impact physique, psychologique et relationnel de l'HCS à l'adolescence. **Matériel et Méthodes** : Il s'agit d'une revue systématique de la littérature. Seize articles ont été sélectionnés et analysés. **Résultats** : Quatre thèmes ont émergé : (1) Santé physique (2) Santé sexuelle (3) Santé mentale (4) Autonomie et adhésion thérapeutique. Il y a une augmentation documentée du surpoids et de l'obésité, de l'hypertension, de l'ostéoporose cortico induite, des complications gonadiques, des troubles psychologiques et psychiatriques. Il y a une diminution rapportée de l'estime de soi et de l'image corporelle, de l'adhésion thérapeutique, de l'observance et de l'autonomie. En revanche, il n'y a pas de différence significative de la qualité de vie. **Conclusion** : L'impact de cette maladie sur la vie des adolescents est réel. Néanmoins, les données recensées sont à mettre en relation avec les variations dans les schémas thérapeutiques et les spécificités individuelles à travers le monde.

Mots clés : hyperplasie congénitale des surrénales ; maladie chronique ; adolescents ; adolescence.

ABSTRACT

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN ADOLESCENTS:
a systematic review

Background: « Congenital adrenal hyperplasia » (CAH) refers to a group of autosomal recessive diseases characterized by enzymatic defects in the biosynthesis of adrenal steroids. The challenges of this chronic disease are multiple. Adolescence is a process during which the subject is subjected to physical and psychological changes. **Objective**: To determine the physical, psychological and relational impact of CAH in adolescence. **Material and Methods**: It is an integrative review. Sixteen articles were selected and analysed. **Results**: Four themes emerged: (1) Physical health (2) Sexual health (3) Psychological health (4) autonomy and therapeutic adherence. There are documented increases in overweight and obesity, hypertension, corticosteroid-induced osteoporosis, gonadal complications, psychological and psychiatric disorders. There are reported decreases in self-esteem and body image, therapeutic adherence, observance and autonomy. However, there are no significant difference in quality of life. **Conclusion**: The impact of this disease on adolescents' life is real. Nevertheless, the data collected must be linked to variations in treatment regimens and individual specificities around the world.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; chronic disease; adolescents; adolescence.