UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2012

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Cécile JANIN

Le 6 juillet 2012

Evaluation des pratiques professionnelles concernant la qualité de prise en charge des patients présentant une forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales :
Réalisation d'un audit clinique.

Examinateurs de la thèse :

Monsieur Georges WERYHA	Professeur	Président
Monsieur Bruno LEHEUP	Professeur	}
Monsieur Marc KLEIN	Professeur	} Juges
Madame Véronique PASCAL	Docteur en Médecine	}

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission* « *Campus* » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
Assesseurs Relations Internationales	**Professeur Jacques HUBERT**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE Jean
FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel
MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre
MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude
PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)* Professeur
François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY Professeur
Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER
2ème sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteur Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteur Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER
40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Remerciements

A Notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Georges Weryha,

Professeur en Endocrinologie et Maladies Métaboliques,

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse,

Votre écoute, votre disponibilité et vos qualités humaines ont marqué notre internat,

Veuillez trouver ici la manifestation de notre profonde reconnaissance et de notre plus grande estime.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno Leheup,

Professeur de Génétique,

Vous nous faites l'honneur d'être membre du Jury de notre thèse,

Apprendre à vos côtés fut un privilège,

Nous avons apprécié partager vos connaissances,

Pour votre bienveillance et votre active participation à la réalisation de ce travail,

Veuillez trouver ici le témoignage de notre plus grande gratitude pour votre accompagnement, et espérons que ce travail sera à la hauteur de vos enseignements.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Marc Klein,

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse,

Pour votre précieux enseignement délivré avec enthousiasme au cours de notre Internat,

Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A Notre Maître et Directeur de thèse,

Madame le Docteur Véronique Pascal Vigneron,

Docteur en Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques,

Nous tenons à vous exprimer notre plus grande reconnaissance pour votre encadrement dans ce travail, vos conseils et votre disponibilité,

Nous avons toujours apprécié vos qualités pédagogiques, vos qualités humaines auprès des patients et votre convivialité,

Veuillez recevoir l'expression de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance.

A nos Maître successifs,

Madame le Professeur Michèle Kessler

Monsieur le Docteur Jean Xavier Pautot

Monsieur le Docteur Jacques Louis

Monsieur le Professeur Georges Weryha

Monsieur le Professeur Marc Klein

Monsieur le Professeur Olivier Ziegler

Monsieur le Professeur Bruno Guerci

Monsieur le Professeur Didier Quillot

Monsieur le Professeur Bruno Leheup

Monsieur le Docteur Jean Claude Mayer

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail,

Madame le Docteur Michèle Scheffler et Madame le Docteur Nicole De Talance,

Pour m'avoir permis de consulter les dossiers de vos patients dans le cadre de cette thèse.

Madame le Docteur Clotilde Latarche,

Je vous remercie pour votre précieuse aide, vos nombreux conseils avisés et votre chaleureux accueil.

Corinne, Isabelle, Annick, Séverine, Thierry, Vanessa, à toutes les infirmières d'hôpital de jour d'endocrinologie, Carole, Catherine, Laurence et Nathalie,

Merci à toutes et à tous pour votre disponibilité, votre efficacité et votre bonne humeur tout au long de ce travail.

Aux Docteurs Camille Zallot, Stéphanie Bourry et François Guérin,

Pour leur relecture attentive, leurs remarques et conseils pertinents, leur patience,

Merci sincèrement pour votre soutien et votre gentillesse au cours de ces derniers mois.

A tous les médecins qui ont contribué à ma formation,

Monsieur le Docteur Marc Ladrière, Madame le Docteur Assetou Diarassouba,

Qui ont presque réussi à me pervertir vers la néphrologie…un enseignement au top et probablement la meilleure ambiance de travail de tout mon internat.

Madame le Docteur Elodie Mathias, le Docteur Lelia Groza, Madame le Docteur Eva Feigerlova, Madame le Docteur Amandine Chevremont, Madame le Docteur Caroline Bourgeois, Madame le Docteur Isabelle Dedenon, Madame le Docteur Christelle Langbour-Remy, Madame le Docteur Stéphanie Jelliman, Madame le Docteur Anne Sophie Lerman, Madame le Docteur Véronique Pascal Vigneron, Madame le Docteur Isabelle Got, Madame le Docteur Michèle Floriot, Monsieur le Docteur Laurent Dusselier, Monsieur le Docteur Philipe Bohme, Monsieur le Docteur Jérôme Chatelin,

Soyez tous assurés de ma profonde reconnaissance pour votre rigoureux enseignement et votre disponibilité au cours de mes différents stages d'internat.

A toutes les équipes paramédicales de mes différents stages,

Les secrétaires, aide soignantes, les infirmières, tout particulièrement, Patricia, Gabi, Carole, Amandine, Alexandra, Yasmina et toutes celles avec qui nous avons travaillé beaucoup, bien et dans la bonne humeur au 11ème étage.

A Virginie, Fanny et Monsieur Jacques Allier,

Merci votre généreuse participation, nos discussions ont toujours été d'une grande qualité pendant toutes ces années.

A ma mère,

Avec tout mon amour et ma reconnaissance pour tous les sacrifices que tu as faits pour tes enfants. Sans toi jamais je n'aurai été à bout de ces longues études. J'espère de rendre fière de ce que tu m'as permis de devenir.

A mon père,

Les mots ne sont pas assez forts pour t'exprimer toute ma gratitude et mon amour. Tu as su nous apprendre à aller jusqu'au bout de nos envies, toujours présent pour tes enfants, tu nous a tant offert. Pour tout cela je te remercie du fond de mon cœur.

A ma sœur, Virginie,

La vie nous a séparées bien trop vite. Tu resteras mon modèle, mon idole. D'où tu es, j'espère que tu es fière de ta petite sœur.

A mon frère, Pierre,

Tu nous as si souvent demandé sous la torture de prononcer ces mots « tu es le meilleur des grands frères » aujourd'hui je te le dis du plus profond de mon cœur.

A ma sœur, Mathilde,

Si différentes et en même temps si semblables. Amour vache mais amour tout de même. Un jour peut être serons nous aussi proches que pendant nos 9 premiers mois…

A ma petite grand-mère chérie,

Sans aucun doute la meilleure des grands-mères. Nos longues conversations, nos flâneries dans Paris et nos parties de jeu « de la cuisine » me manquent tellement. Je serai toujours là pour toi comme tu l'as été pour moi. Tout simplement, je t'aime.

A Mamie, Papi et Grand père,

Tous trois partis, hélas. Les souvenirs s'estompent mais l'affection reste.

A Crilou,

Modèle de force, de courage et de détermination, de mauvais caractère aussi…J'ai tellement entendu que je ressemblais à ma tante, quel honneur. Merci pour ta présence dans ma vie, de femme, de médecin et de montagnard.

A Géraldine, Paul, Charles,

Je n'aurai pu espérer meilleur belle-sœur. Mes deux petits neveux, ont oubliés d'être bêtes mais pas d'être roux !

A Gauthier,

Tu m'as dépassé de quelques mois dans la vie, et moi de quelque heures à deux roues, mais après nous avons tout partagé, même le toit de l'Europe ! L'amitié, la vraie, la plus profonde, l'indestructible.

A Clémence,

Ma Clem, mon maître, mon roc, mon amie. La voix de la raison et de la déraison parfois aussi…Je me rapproche de toi avec une immense joie.

A Sonia,

Tu étais là pour moi dans les moments les plus sombres de mon existence. Tu m'as toujours soutenu, écouté, encouragé, tout cela fait de toi bien plus qu'une amie, une sœur, une grande sœur…

A tous mes amis de jeunesse,

Charlène, Marion, Philippe, Charles, Marie Yasmine que de bons souvenirs avec vous tous, et enfin à Marion compagnon de galère d'externat et de tant d'autres belles aventures. Notre histoire continu, pour encore longtemps.

Aux Nancéens, enfin presque, pas tout à fait, pas du tout,

Aïcha, maître Lyoubi, de la râlerie et autres flâneries, Charlotte, amie, coloc, confidente, numéro favori orange, Clotilde, ma Clo, j'aurai pu t'écrire un petit mot sur un post-it pour que tu l'accrocher sur ton frigo dans lequel j'aurai exprimé toute l'affection que j'ai pour toi, Constance, ça doit pas être facile d'être dans ta tête tous les jours, d'être ton amie au quotidien c'est que du bonheur, vraiment, Dédé, toi une fille qu'on B….mais qu'on n'aime pas, je n'ai jamais étais d'accord et ne le serais jamais, Maeva, « you are beautiful » tout est dit, Aymeric, courage, la lorraine tu l'aimes ou tu la quittes tôt ou tard, Miky, probablement le moins nancéen de nous tous mais pas le moins connu sur la place, Romain, je ne me risquerai pas à te dire que tu es pour moi plus qu'un ami ça pourrait faire parler, mais te dire que tu comptes beaucoup pour moi, Simon, brillant je l'ai toujours dis enfin intellectuellement parlant, Tibo, nancéen, certainement pas, marseillais, oh putain con, cardiologue ça arrive même aux meilleurs, un ami pour la vie je l'espère, Xavier, béret, rhum arrangé et débats animés.

A vous tous rendez-vous à la clinique du Bonheur…

A la bande des Stefs,

Ma Stef, amie depuis le début de cette galère, ma discrétion à l'internat va te manquer j'en suis certaine ! Une très, très belle rencontre. Rémi, la « petite tête » toujours sans casque mais pas sans une grande affection pour toi, Seb et Stef, bienveillance et gentillesse, MP allez Strasbourg, Julian allez Metz, Julia et Sylvain souvent en retard mais toujours présents ! Enfin, Marc, merci pour m'avoir fait découvrir le « riz au thon » un régal !

A mes co-internes,

Laurence sans qui toutes ces années d'internat auraient été bien tristes, Camille, ma parenthèse nancéenne se ferme mais notre amitié reste, Thomas, tellement insupportable mais tellement adorable, Perrine et François, la team diabéto, « I got a feeling », Pauline ça aurait été tellement sympathique de travailler avec toi, Léa, ne m'en veux pas, ça va aller… et à toutes les autres, Manu, Emeline, Ina, Mélanie, Anne Laure, Sarah, Nadia, Aïcha, Imane.

Avec mon affection,

A tous, je vous dédie cette Thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Liste des abréviations

HCS : Hyperplasie congénitale des surrénales

17-OHP : 17-hydroxyprogestérone

21-OH : 21-hydroxylase

DOC : 11-désoxycorticostérone

CRH : Corticolibérine (corticotropin releasing hormone)

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHT : Dihydrotestostérone

SW : Classic salt-wasting (forme classique par perte de sel)

SV : Classic simple virilising (forme classique virilisante pure)

NC CAH : Non classic congenital adrenal hyperplasia (forme non classique)

HAS : Haute autorité de santé

PNDS : Programme nationale de diagnostic et de soin

CHU : Centre hospitalier et universitaire

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

T1 : Tour 1

T2 : Tour 2

NA : Non applicable

IMC : Indice de masse corporelle

TA : Tension artérielle

FSH: Hormone folliculo-stimulante (follicle-stimulating hormone)

LH: Hormone lutéinisante (luteinizing hormone)

AMH: Hormone antimüllérienne

PTH: Parathormone

DMO: Densité mineral osseuse

HC: Hydrocortisone

FC: Fludrocortisone

DS: Déviation standard à la moyenne

LDL: Low-density lipoprotein

HDL: High-density lipoprotein

ASAT: Aspartate Amino Transférase

ALAT: Alanine Amino Transférase

THS: Traitement hormonal substitutive

TRAT: Testicular adrenal rest tissue (inclusions testiculaires de tissu surrénalien)

PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique

SOPK : Syndrome des ovaires poly kystiques

SF-36 : Short form-36

Table des matières

Remerciements **9**

Serment **20**

Liste des Abréviations **21**

Table des matières **23**

Thèse-Article version soumise en anglais **25**

1. Preuve de soumission 25

2. Abstract 26

3. Résumé 27

4. Thèse article version soumise en anglais 28

Thèse-Article version française **45**

1. Introduction 45

2. Méthode et patients 48

    2.1. Premier étape 48

    2.2. Deuxième étape 49

    2.3. Troisième étape 49

3. Résultat 50

4. Discussion 53

    4.1. Taille 5

    4.2. Poids et indice de masse corporelle 55

4.3. Syndrome métabolique 56

4.4. Densité minérale osseuse 58

4.5. Fertilité masculine 59

4.6. Fertilité féminine 61

4.7. Qualité de vie 63

4.8. Equilibration du traitement de l'HCS 64

5. Actions d'amélioration 66

6. Conclusion 66

7. Références bibliographiques 67

8. Table des tableaux 70

9. Table des Figures 71

10. Annexes 72

Thèse-Article version soumise en anglais

1. Preuve de soumission

ELSEVIER EDITORIAL SYSTEM

Annales d'Endocrinologie

Clinical audit concerning the quality of management in patients with classic form of congenital adrenal hyperplasia. Évaluation des pratiques professionnelles concernant la qualité de prise en charge des patients présentant une forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales: réalisation d'un audit clinique.

junior Cecile JANIN

Dear junior Cecile JANIN,

Your submission entitled "Clinical audit concerning the quality of management in patients with classic form of congenital adrenal hyperplasia. Évaluation des pratiques professionnelles concernant la qualité de prise en charge des patients présentant une forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales: réalisation d'un audit clinique." has been received by Annales d'Endocrinologie

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is http://ees.elsevier.com/ando/.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

Annales d'Endocrinologie

2. Abstract

Objective. High Authority for Health; "HAS" edited in April 2011 a national program of care and diagnostic; "PNDS" concerning congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency in agreement with the international recommendation 2002 and 2010. To reduce long-term complications and improve the quality of life to our patients, we had tested our professional practices.

Patients. All patients aged >18 years with classic CAH of the adult endocrine units in the Nancy's University Hospital Center.

Methods. We have made a clinical audit. We checked all medical records to see whether the recommendation were applied or not between the last consultation before (Tour 1; T1) and after (Tour 2; T2) the introduction of the national guidelines.

Results. 27 medicals records with classic CAH were analyzed. The collection of clinical data must be more systematic because if the weight appeared in 89 % of cases, body mass index missed (26 % only in T1), the measure of the blood pressure remained insufficient (74 % in T2). Concerning the therapeutic balance, 17-hydroxyprogestérone, testosterone, renin were correctly prescribed (> 80 %), Delta4-androstènedione in improvement (from 67 % to 100 %) some in defect (stable with 68 % sodium and potassium). The evaluation of the fertility considerably progressed on the other hand the markers of bone metabolism were still often too much lacking.

Conclusions. Change in compliance since national guidelines is a slow process.

Keywords : Congenital adrenal hyperplasia. Audit. Professional practices. Recommendation. Quality of life.

3. Résumé

Objectif. La Haute Autorité de Santé a édité en avril 2011 un Protocole National de Diagnostic et de Soin concernant la prise en charge des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase en s'appuyant sur les recommandations internationales de 2002 et 2010. Afin de limiter les complications au long cours et d'améliorer la qualité de vie de nos patients, nous souhaitons évaluer nos pratiques professionnelles.

Patients. Patients âgés de plus de 18 ans présentant une forme classique d'HCS et suivis au sein du service d'endocrinologie adulte du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy.

Méthode. Audit clinique consistant à analyser tous les dossiers médicaux et comparer ce qui était fait avant (Tour 1 ; T1) et depuis (Tour 2 ; T2) la parution des dernières recommandations nationales.

Résultats. 27 dossiers médicaux de forme classique d'HCS ont été analysés. Le recueil des données cliniques doit être plus systématique car si le poids figurait dans 89% des dossiers, le calcul de l'indice de masse corporelle manquait (26% seulement au T1), la mesure de la tension artérielle restait insuffisante (74% au T2). Concernant l'équilibre thérapeutique, la 17-hydroxyprogestérone, la testostérone, la rénine étaient correctement prescrites (>80%), d'autres en amélioration (de 67% à 100% Delta4-androstènedione) certains à défaut (stable à 68% natrémie et kaliémie). L'évaluation de la fertilité a considérablement progressé par contre les marqueurs du remodelage osseux font encore trop souvent défaut.

Conclusion. L'amélioration des pratiques professionnelles après la parution d'un référentiel national n'est ni immédiate ni complète.

Mots clefs : Hyperplasie congénitale des surrénales. Audit. Pratiques professionnelles. Recommandations. Qualité de vie.

4. Thèse-Article version soumise en anglais

1. Introduction

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder affecting adrenal steroid synthesis. The most common form of CAH (in about 95% of the cases) is due to mutations in *CYP21*, the gene encoding the adrenal steroid 21-hydroxylase enzyme (P450c21) in the zona fasciculata and zona glomerulosa of the adrenal cortex. This enzyme converts 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) to 11-desoxycortisol and progesterone to deoxycorticosterone, respectively precursors for cortisol and aldosterone. It results a lack of cortisol and, if severe, in aldosterone [1] [2]. The cortisol deficiency results in stimulation of Adrenocorticotropic hormone (ACTH) release and an accumulation of cortisol precursors that are diverted to sex hormone biosynthesis (Figures 1 and 2).

The syndrome is characterized by a considerable correlation between the genotype and the phenotype with the type of *CYP21* gene mutation affecting the severity of 21-hydroxylase deficiency (21-OHP). More than 100 *CYP21* mutations are known within chromosome 6p21.3. *Y MOREL* illustrated the correlation between clinical forms and the main mutations in *CYP21* thanks to this figure [3] (Figure 3).

Three main types of CAH are distinguished depending on the residual enzymatic activity:

-*Classic salt-wasting CAH (SW CAH)*; complete lack of 21-hydroxylase activity in the adrenal cortex leading to cortisol and aldosterone deficiency.

-*Classic simple virilising CAH (SV CAH)*; only 1-2% of 21-hydroxylase activity is preserved. Cortisol deficiency is present but no clinical manifestations of aldosterone deficiency are observed.

-*Non-classic CAH (NC CAH)*; 20-50% of 21-hydroxylase activity being preserved which results in a mild subclinical in late childhood or during puberty [4] [5] [6] [7] [8].

The mean prevalence of classic CAH has been established at about 1 in 15000 live birth [9]. The prevalence is much higher in some ethnic groups (1 in 280 among the Yupik Eskimos inhabiting Alaska and 1 in 2100 among the inhabitants of the French island Reunion). For classical CAH, the carrier frequency in France is approximately one in 50 individuals (in both sexes). Since 1995 in France, 21-hydroxylase deficiency is incorporated into all screening programs. In fact, CAH is common and potentially fatal. Early recognition and treatment can prevent morbidity and mortality. The death rate in salt-wasting CAH without screening is between 4 to 10% [10].

Since the introduction of cortisone therapy by *Wilkins et al* in the early 1950s [11], the children have been able to survive into adulthood. The principal goal of treatment in adults with CAH is to improve quality of life, ensure that they remain fertile, reduce the manifestations of hyperandrogenization in females, and minimize the adverse effects of glucocorticoid treatment like metabolic syndrome, cardiovascular disease and osteoporosis [12] [13] [14] [15]. Despite over 50 years of experience the management of congenital adrenal hyperplasia remains difficult, and clinical practice varies substantially in the world. To consider the evidence for best practice, to formulate management guidelines, and to consider innovative therapies, the French High Authority for Health; "HAS" edited in April 2011 a national program of care and diagnostic; "PNDS" [16] in agreement with the international recommendation 2002 [17] and 2010 [18].

Congenital adrenal hyperplasia belongs to a group of rare endocrine disease of growth, disease of sexual development and adrenal rare disease. In fact, very few patients in our endocrine unit are affected by 21-hydroxylase deficiency. It seemed to be necessary to homogenize the care of our patients. That is why we conducted a clinical audit to compare which is at present made and what should be made according to the national guidelines. Then, we are trying to explain why it

is necessary to our opinion to follow the practice guidelines or not and will try to propose our own management guidelines. The objective was to improve our professional practice in order to improve quality of life to our patients.

2. Method/ Patients

2.1. First step

We aimed to identify all patients aged >18 years with classic CAH, identified through search in electronic diagnostic registries at the adult endocrine units in the Nancy's University Hospital Center. In our unit, four physicians are in charge of patients with CAH. Twice of them are gynecologists and endocrinologists. Actually, those patients are systematically referred to the same medical doctor. It is a common practice for years. We started by listing patients thank to the International Classification of Disease codes 255 and E25; adrenal syndromes and unspecific adrenal diseases in the endocrine pediatric unit. Then we found by key word in our informatics system of correspondence to list further patients. About fifty medical records were studied in a few days. The CAH diagnosis was verified by scrutiny of original medical records in all the patients, including data on genital examination, symptoms at presentation, level of adrenal steroids, and genetic analyses. We have only kept twenty seven patients. The older patient was born in 1961 and the younger in 1994. As a consequence we are confronting with a very heterogeneous cohort. Indeed three doctor's generations were brought to take care of these patients. They were completely different in the demographic, anthropologic, social and economic aspects.

2.2. Second step

Thanks to the monitoring protocol according to the age proposed by the PNDS (Table 1**)**, we checked all medical records to see whether the recommendation were applied or not from April 2011. We have made a clinical audit between the Tour 1; i.e "T1" the last consultation

before the introduction of the national guidelines [16] and the Tour 2; i.e "T2" after the publication.

2.3. Third step

To each criterion, three responses were possible. No it was not realized, Yes it was realized, NA not applicable. Thanks to an Excel program we were able to compare the percentage of No, Yes and NA between time 1 and time 2. We presented the results thanks to graphic to make it more understandable.

3. Results

We analyzed twenty seven medical records with classical CAH at the adult endocrine unit in Nancy's University Hospital Center. All but two were followed before in the endocrine pediatric unit. Diagnosis was confirmed by genetic analyses in 74% of patients. Data concerning genetic analyses for 7 older patients were not found. Among 27 patients, 22 were SW and 9 were SV. There was 19 females and 8 males patients; age range 18-50 yr. All but three received exclusively hydrocortisone given three times daily, the other were treated with dexamethasone (0.5mg/d given on the evening). The 22 SW received 9-alpha-fludrocortisone given twice daily.

About clinical elements, weight, height, body mass index (BMI) and blood pressure (TA) were analyzed. Between T1 and T2 the weight is often find in the medical record with no difference in 89% of the medical records. Height and BMI were found only in 41% and 26% respectively in T1 but it is better in T2 with 89%. The 11% represent the three patients who have not been seen since April 2011. To the blood pressure it is acceptable with 63% and 74% respectively T1 and T2 (Table 2 and Figure 4)**.**

The principal biochemical parameters used to monitor glucocorticoid treatment include 17OH-P, Delta4-androstenedione and testosterone. 17 OH-P is presented in 81% and 100% between T1

and T2, Delat4-androstenedione and testosterone are found in 41% and 67% but at T2 in 92 and 100% respectively.

Renin is the basic biochemical parameter used in the monitoring of fludrocortisone treatment [13, 19]. It is found in respectively 67 and 88% in T1 and T2. Sodium and potassium are two other biochemical parameters that reflect water and electrolyte balance in patients on mineralocorticosteroids. There is no real difference between the results before the national guidelines and those after since the percentages are 63% and 68% to sodium and 63% and 60% to potassium (Table 2 and Figure 5)**.**

Concerning the fertility, follicle-stimuling hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were found in 22% at T1 and 96% at T2. To estrogen it was 26% and 88% and to progesterone 0% before and 46% after. Concerning exclusively the men fertility inhibin B was never found in T1 (0%) but found in 88% of cases after the recommendations (Table 2 and Figure 6). We had not check Anti-müllerian hormone (AMH) because to the PNDS it was only necessary at the beginning of puberty.

About the markers of bone metabolism, calcium, phosphor, alkaline phosphatase were studied in 58% in T2 versus 33%, 22% and 11% respectively in T1. In T2, we analyzed PTH and vitamin D in 67% versus 15% and 7% in T1 (Table 2 and Figure 7)**.**

The metabolic syndrome was appreciated thanks to glycaemia and insulin. Unlike, glycaemia was well prescribed in T1 (81%) and in T2 (100%), insulin serum was only studied in T2 in 46% of cases (Table 2 and Figure 8).

The bone mineral density (BMD) is recommended to be checked at the end of puberty. Only 33 % used to be studied but after the recommendation it was considered in 78% of the cases (Table 2 and Figure 9).

Finally, ultrasonography may demonstrated gonad morphology and contributes to impaired fertility. At the beginning of puberty, pediatric endocrinologist was not used to check it (30%) but in transition it was well studied in 89% of cases (Table 2, Figure 10 and 11)**.**

After this work, we expect to improve the follow-up in our patients with CAH. Thus, we are trying to propose clinical and para-clinical recommendations useful in routine (Figure 12 and 13).

4. Discussion

Despite over 50 years of experience with steroid replacement therapy, the management of CAH remains difficult, and clinical practice varies substantially throughout the world. The French Society of Endocrinology (SFE) agreed with the following consensus statement [16]. Consensus was guided by systematic reviews of evidence and discussions [17, 18]. To improve our medical practice it is necessary to be in accordance with the recent guidelines. As a consequence we realized a clinical audit to confront our patterns with the national recommendation.

In our study we are much better in the clinical aspect like (weight, height, BMI and blood pressure). In fact in approximately 100% of case these elements were found in the medical records. It is also much better to the biochemical parameters necessary to monitor glucocorticoid and mineralocorticoid treatment. The main markers were present in more of 80% of cases. However, ACTH was usually checked (67%) unlike it was not recommended by any national or international endocrine Society. Concerning the fertility, it is surprising that gonadotrophines were not analyzed since the main physician who follows this population is an endocrinologist and gynecologist. The main explanation is the fact that we are dealing with a young population without fertility project. However, since new guidelines it is much better and ultrasonography in

women patients still well studied. Finally, we have to improve in the evaluation of markers of bone density as well as biologic markers and bone mineral density.

Now, we are trying to explain why it is necessary to our opinion to follow the practice guidelines or not and will try to propose our own management guidelines.

4.1. Height

Treatment for patients with congenital adrenal hyperplasia may affect the final height of these patients. A systematic review and meta-analyses were conducted to determine the distribution of achieve height in patients with classic CAH [20] [21]. The final height SDS achieves by CAH patients was -1.38 lower than the population norm. The corrected height SDS was -1.03. In our cohort, mean final height was -1.5 SDS (155.7cm) in women and -0.5 SDS (167cm) in men while the target height was -0.9 SDS (161cm) and +0.4 SDS (176.56cm) respectively. As adult endocrinologists, we are not implicated in this part of the follow-up. In fact, height is influence by many factors, namely age at diagnosis [21], dose of glucocorticoid therapy [22], adequacy of treatment[23] and form of *CAH* [24]. However, witch seems to be important is the fact that there is no significant relationship between height and measures of friendship, popularity or reputation with peers [25]. So even if, the final height of CAH patients treated with glucocorticoids is lower than the population norm and is lower than expected given parental height it seems not impact in their quality of life.

4.2. Weight and Body mass index

In the late 1980s, *Knorr et al.* [26] reported an increased rate of obese patients with CAH. Seventy-five percent of the over treated children developed obesity after their 6^{th} year of life. *Cornean et al.* [27] found an adiposity rebound three years earlier than the general population. The median adiposity rebound was attained at 1.74 years compared with 5.5 years in the general UK population [27]. In recent years, there has been an enormous effort to identify factors

contributing to the higher risk of obesity in children and adolescents with CAH. To *Völkl et al.* [28] hydrocortisone dosages, chronologic age, advanced bone maturation, and parental obesity contributed to elevated BMI SD, whereas birth weight and length, fludrocortisone dosage and serum leptin levels were not associated with obesity. The last point is controversial. Actually, *Charmandari et al.*[29] found a leptin level higher in children with CAH. Moreover, leptin concentration is negatively and significantly correlated with epinephrine and free metanephrines concentrations, this may reflect the adrenomedullary hypofunction in CAH. Dysfunction leptin's axis contributes to increase the risk of overweight and obesity in CAH. Unfortunately no study about leptin regulation was performed in the adult CAH. This part of discussion addresses to the pediatric endocrinologists, who have to be extremely vigilant to minimize the risk of obesity in children with CAH.

Concerning adult weigh, a large numbers of studies reporting on higher rates of overweight and obesity (tablet 3) [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]. A recent study [37], show that both men and women with CAH had higher BMI than the control population. Overall, 41% of CAH patients had a BMI in the obese range (>30kg/m2) and 37% were overweight (>25-30 kg/m2<). After adjusting for age, prevalence of obesity was 37.1% in men and 52.2% in women with classic CAH versus 23.3% and 26.5% respectively. In the present study, there were as many obese patients as overweight as normal weight in both genders. Encouragement of physical activities, healthy food, and more optimal glucocorticoid therapy remain very important. We have to weight, measure and calculate BMI in every consultation. Actually, it is clear that patients with *CYP21* are at risk of obesity, which has important implications for the evolution of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in these subjects [38].

4.3. Metabolic syndrome

Few studies have addressed the consequences of long-term glucocorticoid therapy on metabolic risk factors and morbidity in cardiovascular disease during adult life [39] [40]. However, studies have been small, consisting mainly of young adults.

Higher blood pressure levels have been described in children and adolescents with CAH [41]. Concerning adult , hypertension has not been reported [33] [42]. Our study was in accordance with this result. However, *Sartorato et al.*[42] demonstrated in adults with CAH an increasing intima-media-thickness (IMT); precursors of clinically detectable atherosclerosis, associated with higher cardiovascular risk. They suggested that the increased IMT is independent of any cardiovascular risk factor such as BMI, high blood pressure, or lipid profile disruption.

Few studies show an alteration in lipid metabolism in adult CAH. Total fasting cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL) was higher and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) was lower in patients [43] [37]. In the present study, there was no indication that patients had a harmful lipid profile than controls. In the protocol proposed by the PNDS, lipid metabolism's study is not required. To our opinion, we have to find abnormalities in lipid metabolism minimum once a year.

Glucocorticoid excess can lead to insulin resistance and diabetes [29]. In a recent study [33] insulin levels were similar in younger patients (<30 years) and controls, whereas older patients (>30 years) had a modest elevation, compared with controls but with no difference significantly. Elevated androgens may lead to insulin resistance. If suppressed androgens in our patients may have modified insulin sensitivity remains speculative. Fasting blood glucose was lower in the patients, most likely reflecting cortisol deficiency before the morning glucocorticoid medication. The high frequency of gestational diabetes among patients indicates high risk of future diabetes[44]. In our study, no diabetes mellitus were reported, fasting blood glucose was normal.

Unlike, insulin resistance is clearly demonstrated in CAH, we found little data in the literature occurred on diabetes. It is probably because we are confront to a young population so further investigation seems to be necessary.

4.4. Bone mineral density

The primary treatment for patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency is glucocorticoid replacement therapy, which at supra physiologic levels can result in diminished bone accrual and lead to osteopenia and osteoporosis. While studies in children have found no BMD decreases [30], studies in adults have demonstrated significantly lower BMD in patients with CAH versus controls [13, 35, 45, 46](tablet 4). The group at highest risk of low BMD is patients with classic salt-wasting CAH (SW), who are managed with the highest doses of glucocorticoids or with longer-acting glucocorticoid like dexamethasone. *Falhammar et al*. [46] first studied patients over 30 years of age. Signs of osteopenia were found in 73% of women with CAH versus 21% in control patient. Moreover, the frequency of fractures was significantly elevated. This is probably due to overtreatment with glucocorticoids, indicate by low androgens [47] [32]. In the present study, two patients had osteoporosis and one had osteopenia. No fracture was report. All but three had vitamin D deficiency. Osteoporosis prophylaxis such as physical activities, calcium and vitamin D supplementation could be considered. It is recommended to analyze bone mineral density at the end of puberty. If it is normal, all 5 in 10 years until the menopause, if osteopenia all 5 years and if osteoporosis all 2 years. After menopause, to the women without hormonal substitution treatment, BMD is necessary in 2 or 5 years then all 5-10 years. If treatment is begun, BMD have to be studied at the end.

4.5. Male fertility

Reduced fertility has been observed in small cohorts men with 21-OHD [48] [49]. Elevated adrenal androgen secretion may suppress the hypothalamic-gonadal axis with resultant small testes and decreased spermatogenesis. Over the last decade, it has become increasingly clear that testicular adrenal rest tissue (TRATs) can severely compromise fertility [50]. The prevalence of TRAT in men CAH is as high as 50%. The clinical manifestations include increased testicular volume and the presence of multiple firms, tender nodules. TRATs are often found in patients with poor hormonal control and high ACTH levels, suggested that ACTH is a dominant factor in tumor growth and are often reversible after adjustment of glucocorticoid treatment [51]. Our results were in accordance with the previously studies. Actually, poor therapy control was present in 3 patients; all 3 had TRATs while only 2 patients had physical abnormalities. At a minimum, men with 21-OHD should have an annual testicular exam, and screening ultrasonography is recommend because of in 42% of the patients with TRATs detected by sonography physical examination was normal [52].

In spite of the use of doses of glucocorticoids patients with 21-hydroxylase deficiency remain exposed to an excess of androgens. The long-term analysis of the adolescents and young adults in the international literature is only reported in small studies (n=30 patients in most), dedicated to the analysis of restricted phenotypes: size, testicular inclusions, speed of growth, osteoporosis. In spite of, optimistic publications based on small series or isolated clinical cases, these patients present frequent changes of the sexuality and the fertility because of TRATs and gonadotropin dysfunction led by the excessive chronic secretion of progesterone and 17-OHP. A Finnish study reported scores of quality of life better than those of the general population, at 31 men [53], but there is no study on the sexuality of the patients with severe forms of 21-OHD.

4.6. Female fertility

In female with classic CAH the degree of fertility depends on the phenotype of the CAH. The prenatal exposure of androgens virilizes the female fetus in varying degrees depending on the level of 21-hydroxyalse activity, which correlates well to the mutation spectrum. Actually, most fertility problems are seen in the classic salt-wasting type [54]. One of the reasons of the low fertility rate is genital surgery. Indication for surgery should be restrictive given the risk for diminished sensitivity of the clitoris and diminished the risk of pain during intercourse because of the vaginal stenosis [55]. In our cohort, clitoroplasty and vaginoplastie were performed in all but one patients. The first operation was usually performed form 6 months to 8 years of age. They were not reoperated in puberty. They had used a dilator periodically with good results in all who ever had sexual relationship (11/19). CAH women were not less satisfied with the genital function since none had painful intercourse and none regarded their vagina as tight. However, our results must be interpreted with caution because of more than half reported a complete lack of sexual activity.

Other factor that contributes to impaired fertility in females with CAH is ovarian hyperandrogenism. Women with CAH often have a polycystic ovary-like syndrome. This is generally considered secondary to poor control of the CAH and the consequence of elevated leptin and insulin concentration which may enhance androgen and ovarian production [29]. However, *Barnes et al* [56] demonstrated that congenital adrenal virilization programs the hypothalamic-pituitary axis for hyper secretion of LH at puberty. This is postulated to frequency cause ovarian hyperandrogenism even when adrenal androgen excess is subsequently controlled by glucocorticoid therapy. The regulatory of menstrual cycles can be considered as an important measure of therapeutic goal from (per) pubertal years on. Pelvic ultrasonography is recommended at the beginning of puberty and each year at adult age. To our opinion, it is necessary to analyze the ovarian morphology at the end of puberty and then every 2 or 5 years or

more often in case of irregularity of the menstrual cycles, poor adequacy to treatment or desire of motherhood.

A few studies have shown a low fertility rate in women CAH [37] [57] [58]. However, the true pregnancy rate is estimate to 91% versus 95% in the general population and similar in the both classic CAH form [57]. Actually a minority of women with CAH wish to become mothers because of vaginal abnormalities, homosexual orientation and psychological factors [58]. Concerning our cohort, we are not in accordance with previously studies. Actually polycystic ovarian were reported in 3 of them while 17-OHP indicate adequate glucocorticoid treatment. 4 had child and all but one have needed in procreation medical assistance.

To conclude, we were not able to compare our results with healthy control women, but the sexual function remained abnormal but was better, as expected. We argue that surgical, medical and psychological treatment can improve quality of life in women with CAH, such as sexual debut, fertility, and sexual relationships.

4.7. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia

Mineralocorticoid replacement with 9 alpha-fludrocortisone acetate, 0.05-0.2 mg/d, is usually continued, with the goal of suppressed renin as low as possible, which blunts the hypovolemic drive to ACTH production. It is recommended to have a normal sodium dietary, since adults are prone to develop hypertension. To titrate mineralocorticoid replacement, the serum potassium concentration and blood pressure in the sitting and standing positions are monitored. The goal is to have normokalemia and lack of orthostasis [14].

Glucocorticoid replacement therapy remains of central importance in the adult with 21-OHD. Patients are treated to avoid symptoms of adrenocortical deficiency in both sexes; hyperandrogenism, voice changes, and infertility in women, and testicular rest in men. However, supraphysiologic doses, might place patients with 21-OHD at high risk for long-term

complications; cardiovascular risk, reduce bone mineral density and adrenal tumors have been described [59]. There are no randomized controlled studies on long-term follow-up of different modes of treatment of adults with classic CAH, and practice varies. Among European pediatric endocrinologists, 36% said they used hydrocortisone (mean dose 13.75mg/m2/d), 14% used prednisolone (4.75 mg/d) and 33% used dexamethasone (0.5mg/d). Optimal level for 17-OHP and Delta4-androstenedione has not been defined. 17-OHP may be elevated at night, even when morning levels are acceptable. Testosterone levels in men normally reflect gonadal rather than adrenal function and therefore are not useful for monitoring therapy [18]. In our study, all but two had 17-OHP well suppressed in morning. They may receive a supraphysiologic doses but for now any long-term complications were reported. In contrast, one with elevated 17-OHP in morning presented hyperandrogenism manifestations and we detected TRATs on the other patients.

5. Follow-up protocol

To facilitate monitoring of our patients, we try to propose clinical and para clinical guidelines in current practice (Figure 12 and 13).

6. Conclusion

The management of the adult with 21-OHD is a humbling and perilous process, given the lack of long-term data and comparative studies. More and more centers around the world manifest interest to this subject. National and international guidelines were proposed. We have to try through this work to analyze which it was made and what should be made in order to improve our current practice. The challenge that remains is to manage better treatments, to suppress the long-term health consequences of this disease and to optimize the quality of life for our patients with CAH.

Conflict of interest: No such conflict exists.

Bibliography

1. Krone, N., et al., *Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency.* Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(2): p. 162-72.
2. White, P.C. and P.W. Speiser, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Endocr Rev, 2000. **21**(3): p. 245-91.
3. Forest, M.G., *Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Hum Reprod Update, 2004. **10**(6): p. 469-85.
4. Krone, N., et al., *Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1059-65.
5. Speiser, P.W., et al., *Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Invest, 1992. **90**(2): p. 584-95.
6. Tusie-Luna, M.T., P. Traktman, and P.C. White, *Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus.* J Biol Chem, 1990. **265**(34): p. 20916-22.
7. Blanche, H., et al., *Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women.* Hum Genet, 1997. **101**(1): p. 56-60.
8. Deneux, C., et al., *Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(1): p. 207-13.
9. Therrell, B.L., Jr., et al., *Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia.* Pediatrics, 1998. **101**(4 Pt 1): p. 583-90.
10. Grosse, S.D. and G. Van Vliet, *How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia?* Horm Res, 2007. **67**(6): p. 284-91.
11. Wilkins, L., et al., *The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia.* Bull Johns Hopkins Hosp, 1950. **86**(4): p. 249-52.
12. Witchel, S.F. and R. Azziz, *Congenital adrenal hyperplasia.* J Pediatr Adolesc Gynecol. **24**(3): p. 116-26.
13. Ambroziak, U., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults.* Endokrynol Pol. **61**(1): p. 142-55.
14. Auchus, R.J., *Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia.* Int J Pediatr Endocrinol. **2010**: p. 614107.
15. Auchus, R.J., *Congenital adrenal hyperplasia in adults.* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. **17**(3): p. 210-6.
16. HAS, *Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase*. 2011.
17. Creighton, S., *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Horm res 2002;58:188-195.* Horm Res, 2003. **59**(5): p. 262.
18. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(9): p. 4133-60.
19. Volkl, T.M., et al., *Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4888-95.
20. Muthusamy, K., et al., *Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(9): p. 4161-72.
21. Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, *Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.* Pediatr Res, 1997. **41**(1): p. 30-3.

22. Grigorescu-Sido, A., et al., *Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome.* Horm Res, 2003. **60**(2): p. 84-90.
23. Kirkland, R.T., et al., *The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 1978. **47**(6): p. 1320-4.
24. Manoli, I., et al., *Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(5): p. 669-76.
25. Bukowski, W.M. and D. Sandberg, *Peer relationships and quality of life.* Acta Paediatr Suppl, 1999. **88**(428): p. 108-9.
26. Knorr, D. and S.G. Hinrichsen de Lienau, *Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy.* Acta Paediatr Jpn, 1988. **30 Suppl**: p. 89-92.
27. Cornean, R.E., P.C. Hindmarsh, and C.G. Brook, *Obesity in 21-hydroxylase deficient patients.* Arch Dis Child, 1998. **78**(3): p. 261-3.
28. Volkl, T.M., et al., *Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Pediatrics, 2006. **117**(1): p. e98-105.
29. Charmandari, E., et al., *Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 2114-20.
30. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(3): p. 1036-42.
31. Paganini, C., et al., *Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia.* Horm Res, 2000. **54**(4): p. 164-8.
32. Hagenfeldt, K., et al., *Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy.* Eur J Endocrinol, 2000. **143**(5): p. 667-71.
33. Falhammar, H., et al., *Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 110-6.
34. Helleday, J., et al., *Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(4): p. 933-6.
35. King, J.A., et al., *Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 865-9.
36. Bachelot, A., et al., *Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Horm Res, 2007. **67**(6): p. 268-76.
37. Arlt, W., et al., *Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(11): p. 5110-21.
38. Charmandari, E. and G.P. Chrousos, *Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome?* Ann N Y Acad Sci, 2006. **1083**: p. 37-53.
39. Mooij, C.F., et al., *Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia?* Clin Endocrinol (Oxf). **73**(2): p. 137-46.
40. Kim, M.S. and D.P. Merke, *Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Semin Reprod Med, 2009. **27**(4): p. 316-21.

41. Roche, E.F., et al., *Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report.* Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(5): p. 589-96.
42. Sartorato, P., et al., *Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 1015-8.
43. Zimmermann, A., et al., *Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Horm Res Paediatr. **74**(1): p. 41-9.
44. Cheung, N.W. and D. Helmink, *Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus.* J Diabetes Complications, 2006. **20**(1): p. 21-5.
45. Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, *Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency.* Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(6): p. 707-13.
46. Falhammar, H., et al., *Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(12): p. 4643-9.
47. Gussinye, M., et al., *Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia.* Pediatrics, 1997. **100**(4): p. 671-4.
48. Cabrera, M.S., M.G. Vogiatzi, and M.I. New, *Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3070-8.
49. Reisch, N., et al., *High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1665-70.
50. Falhammar, H., et al., *Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia.* Eur J Endocrinol. **166**(3): p. 441-9.
51. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., *Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3674-80.
52. Avila, N.A., A. Premkumar, and D.P. Merke, *Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **172**(4): p. 1003-6.
53. Jaaskelainen and R. Voutilainen, *Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life.* Acta Paediatr, 2000. **89**(2): p. 183-7.
54. Jaaskelainen, J., et al., *Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(8): p. 687-92.
55. Nordenskjold, A., et al., *Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 380-6.
56. Barnes, R.B., et al., *Ovarian hyperandrogynism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women.* J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(5): p. 1328-33.
57. Casteras, A., et al., *Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(6): p. 833-7.
58. Gastaud, F., et al., *Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(4): p. 1391-6.
59. Merke, D.P., *Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 653-60.

Thèse-Article version française

1. Introduction

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase, maladie génétique autosomique récessive, est le déficit de la stéroïdogenèse le plus fréquent puisqu'il représente plus de 95% des cas. Elle est liée à une mutation au sein du gène *CYP21* codant pour le cytochrome P450c21 permettant spécifiquement la 21-hydroxylation au cours de la stéroïdogenèse qui a lieu dans la zona fasciculata et glomerulosa du cortex surrénalien. Cette enzyme (P450c21) convertie la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) en 11-désoxycortisol et la progestérone en déoxycorticostérone (DOC), précurseurs respectifs du cortisol et de l'aldostérone. Il en résulte un déficit en cortisol ainsi qu'en aldostérone si la mutation est sévère [1, 2]. Le déficit en cortisol est responsable du lever du rétrocontrôle négatif exercé sur la sécrétion de CRH (corticolibérine) par l'hypothalamus et de l'ACTH (Hormone adrénocorticotrope) par l'hypophyse antérieur. Le bloc enzymatique est responsable d'une accumulation des composés en amont de la 21-hydroxylation, il en résultera une déviation de la voie de la stéroïdogenèse vers la synthèse des androgènes surrénaliens (Delata4-androstènedione et DHEA ; Déhydropiandrostérone). La testostérone ainsi produite par la surrénale, est convertie en Dihydrotestostérone (DHT) en présence de la 5 alpha-réductase. La DHT est l'hormone présentant la plus grande affinité pour les récepteurs aux androgènes et est à l'origine de la virilisation du sinus uro-génital et des organes génitaux externes entre la 10ème et la 14ème semaine de gestation (Figure 1 et 2).

L'existence d'une bonne corrélation clinico-génétique est une aide précieuse pour apprécier la gravité de la forme clinique. Le phénotype est le résultat de la combinaison des anomalies du gène *CYP21* au sein de la région 6p21.3. Plus de 100 mutations (duplications, délétions et

réarrangements génomiques) au sein du gène *CYP21* sont actuellement décrites [3]. Les figures 3 inspirées d'Y MOREL illustrent parfaitement cette corrélation phénotype-génotype [4].

On peut classer les mutations en trois groupes en fonction de l'activité enzymatique résiduelle. Les formes classiques dites *congénitales* car le bloc enzymatique est suffisamment important pour entraîner une hyperproduction de testostérone qui, durant la grossesse virilise, le fœtus féminin. Il existe deux types de formes classiques et une forme non classique:

- *La forme classique avec perte de sel (classic salt-wasting ; SW)* ; perte complète de fonction de l'activité de la 21-hydroxylase au sein de la zona fasciculata et glomerulosa du cortex surrénalien responsable d'un déficit en cortisol et aldostérone.
- *La forme virilisante pure (classic simple virilising ; SV)* ; seulement 1-2% de l'activité de la 21-hydroxylase est préservée. Il existe un déficit en cortisol mais aucune manifestation clinique de déficit en aldostérone n'est observée.
- *La forme non classique (non-classic congenital adrenal hyperplasia ; NC CAH)* ; l'activité résiduelle est de l'ordre de 20-50%, elle se manifeste au cours de la puberté, ou plus souvent, à l'âge adulte par des signes d'hyperandrogénie très variables et peu spécifiques, mais elle peut rester totalement asymptomatique [5] [6] [7] [8] [9].

La prévalence moyenne des formes classiques d'HCS est de l'ordre de 1 sur 15000 naissances [10]. Elle est plus élevée dans certains groupes ethniques (1 sur 280 chez les esquimaux Yupik de l'Alaska et 1 sur 2100 dans l'île de la Réunion). Le dépistage néonatal a permis d'estimer la fréquence moyenne de la forme classique à 50 naissances par an en comptant les garçons et les filles en France métropolitaine. Effectif depuis 1995, le dépistage néonatal fondé sur le dosage de la 17-OHP est très efficace car il permet de dépister toutes les formes classiques. La prise en charge précoce permet de réduire la morbi-mortalité de l'HCS. Le taux de décès lié au syndrome de perte de sel était estimé entre 4 et 10% avant la mise en place du dépistage systématique à la naissance [11].

Depuis l'introduction du traitement par cortisone par *Wilkins et al* dans les années 1950 [12], ces enfants atteignent l'âge adulte. Les principaux objectifs du traitement à l'âge adulte sont d'améliorer la qualité de vie, optimiser leur fertilité, réduire les manifestations d'hyper androgénie chez les femmes, et de minimiser les effets secondaires du traitement par glucocorticoïdes tels le syndrome métabolique, les complications cardiovasculaires et le risque ostéoporotique [13] [14] [15] [16].

Objectifs. Malgré plus de 50 ans d'expérience, la prise en charge des patients atteints d'HCS reste difficile et varie considérablement à travers le monde. Pour prendre en considération l'évidence d'une meilleure pratique, formuler des principes de prise en charge, et considérer des thérapies novatrices, la Haute Autorité de Santé (HAS) a édité en avril 2011 un Protocole National de Diagnostic et de Soin (PNDS) [17] concernant la prise en charge des patients présentant une HCS en s'appuyant sur les recommandations internationales de 2002 [18] et 2010 [19].

L'hyperplasie congénitale des surrénales appartient au groupe des *« Maladies Rares de la croissance, des Maladies du Développement Sexuel et des Maladies Rares de la Surrénale »*. En effet, les patients atteints d'un déficit en 21-hydroxylase représentent une part infime des patients suivis dans le service d'endocrinologie adulte. Un état des lieux de la situation semble nécessaire afin d'homogénéiser la prise en charge. Le but de ce travail est de réaliser un audit clinique afin de comparer les éléments de la pratique quotidienne à ceux recommandés dans le PNDS et d'établir une justification au suivi de ces récentes recommandations. Au terme de ce travail, nous proposons des solutions concrètes afin d'améliorer notre pratique clinique dans le but final d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'HCS.

2. Méthode et Patients

2.1 Première étape

Nous avons cherché à identifier tous les patients âgés de plus de 18 ans présentant une forme classique d'HCS et suivi régulièrement (une à deux fois par an) aux *« Centres de Compétences Maladies Rares Maladies Endocriniennes Rares et Anomalies du Développement Génital"* auxquels les services d'endocrinologie adulte et pédiatrique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nancy contribuent. Dans notre service, quatre praticiens prennent en charge ces patients (deux gynécologues et deux endocrinologues). La très grande majorité des patients est adressée lors de la transition de manière quasi exclusive à l'un d'entre eux. Nous avons pu facilement identifier la population pédiatrique grâce aux codes de La Classification internationale des maladies (CIM, en anglais International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD), dont l'appellation complète est Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision (connue sous la "CIM-10") de l'HCS ; E255 et E25 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Nous avons ensuite poursuivi notre recherche informatique par mots clés dans les courriers médicaux afin d'identifier le plus grand nombre de patients potentiellement porteur d'une HCS. Au total, 50 dossiers médicaux ont été étudiés. Le diagnostic de forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales a été vérifié en analysant l'ensemble des dossiers médicaux adultes et pédiatriques au besoin. Les données de l'examen génital, le mode de présentation, les taux initiaux des androgènes surrénaliens et le résultat de l'analyse génétique ont permis de retenir le diagnostic avec certitude. Au final, seulement 27 patients correspondaient aux critères d'inclusion. Le plus âgé était né en 1961 et le plus jeune en 1994. Certains d'entre eux ont vu trois générations d'endocrinologues se succéder. La première

impression est donc celle d'une population très hétérogène, que ce soit sur le plan démographique, morphologique et socio-économique.

2.2 Seconde étape

Grâce au protocole de suivi adapté à l'âge des patients atteints d'HCS élaboré par le PNDS (Tableau 1), nous avons analysé tous les dossiers médicaux pour voir si nous appliquions les recommandations depuis leur parution en avril 2011. Nous avons donc réalisé un audit clinique sur l'évaluation des pratiques professionnelles entre le Tour 1 « T1 » correspondant à la dernière consultation avant l'élaboration du PNDS et un Tour 2 « T2 » correspondant à la consultation après la parution des recommandations nationales.

2.3 Troisième étape

Pour chaque critère, trois réponses étaient possibles. NON ; ceci n'est pas réalisé chez le patient, OUI ; ceci est réalisé et NA ; Non Applicable. Grâce à un programme Excel élaboré par l'HAS nous avons été en mesure de comparer les pourcentages de NON, OUI et NA entre le Tour 1 et le Tour 2. Les résultats sont présentés sous forme de graphiques pour les rendre plus compréhensibles.

3. Résultat

Nous avons analysé 27 dossiers médicaux de forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales suivis au sein du service d'endocrinologie adulte du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy. Tous les patients à l'exception de deux avaient été initialement suivis au sein du service d'endocrinologie pédiatrique du CHU. La confirmation du diagnostic par l'analyse génétique était présente dans 74% des cas. Nous n'avons, en effet pu avoir accès aux dossiers médicaux initiaux des 7 patients les plus âgés. Parmi les 27 patients, 22 présentaient une forme classique avec perte de sel et 9 une forme virilisante pure. Il y avait 19 femmes et 8 hommes âgés de 18 à 50 ans. Tous à l'exception de 3 recevaient exclusivement de l'hydrocortisone donné 3 fois par jour. Pour les autres la prise du soir était remplacée par la dexaméthasone à la posologie de 0.5mg. Les 22 formes classiques avec perte de sel recevaient également de la 9-alpha-fludrocortisone en 2 prises quotidiennes.

Concernant les données cliniques, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) et la pression artérielle (TA) ont été analysés. Le poids figurait dans 89% des dossiers médicaux sans différence entre T1 et T2. La taille et l'IMC étaient présents respectivement au T1 dans 41% et 26% des cas, mais nettement mieux au T2 avec 89%. Les 11% restants correspondaient aux 3 patients qui n'ont pas été revus depuis avril 2011. La mesure de la pression artérielle figurait dans 63% et 74% respectivement au T1 et T2 (Tableau 2 et Figure 4).

Les marqueurs biologiques utiles à l'adaptation du traitement par hydrocortisone sont la 17-hydroxyprogestérone, la Delta4-androstenedione, et la testostérone. La 17-OHP était retrouvée dans 81% et 100% des cas entre T1 et T2. La Delta4-androstenedione et la testostérone étaient présentes dans 41% et 67% au T1 mais en amélioration au T2 avec 92% et 100% respectivement.

La rénine plasmatique, principal marqueur pour adapter le traitement par fludrocortisone était présent dans 67% et 88% des cas au T1 et T2. La natrémie et la kaliémie sont également nécessaires puisqu'ils reflètent l'équilibre hydro-électrolytique chez les patients traités par minéralocorticoïdes. Aucune réelle différence n'a été relevée entre T1 et T2 puisque la natrémie figurait dans 63% et 68% et la kaliémie dans 63% et 60% respectivement (Tableau 2 et Figure 3).

En ce qui concerne la fertilité, l'Hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'Hormone lutéinisante (LH) étaient présentes dans 22% des cas au T1 et 96% au T2. Pour la 17-bêta-oestradiol le pourcentage était de 26% avant et 88% après la parution des nouvelles recommandations et de 0% et 46% pour la progestérone. Concernant exclusivement la fertilité masculine, le dosage de l'inhibine B n'était jamais demandé avant alors qu'il figurait dans 88% des cas après les recommandations (Tableau 2 et Figure 6). Nous n'avons pas pris en considération le dosage de l'AMH (Hormone antimüllérienne) puisque il n'était recommandé qu'en début de puberté ce qui ne concerne pas le suivi à l'âge adulte.

Concernant les marqueurs du remodelage osseux, le calcium, le phosphore et les phosphatases alcalines étaient retrouvés dans 58% des cas au T2 contre 33%, 22% et 11% au T1. Au T2, la parathormone (PTH) et la vitamine D étaient analysées dans 67% contre 15% et 7% au T1 (Tableau 2 et Figure 7).

Le syndrome métabolique était apprécié par le dosage de la glycémie et de l'insulinémie. Alors que la glycémie était mesurée au T1 dans 81% et au T2 dans 100% des cas, l'insulinémie n'était analysée que dans 46% des cas au T2 mais jamais au T1 (Tableau 2 et Figure 8).

Une première analyse de la densité minérale osseuse (DMO) est recommandée à la fin de la puberté. Seulement 33% des patients alors adolescents en avait bénéficié mais depuis avril 2011, le pourcentage s'élève à 78% de l'ensemble de la population féminine (Tableau 2 et Figure 9).

Enfin, l'échographie permet d'apprécier la morphologie gonadique, reflet d'une fertilité potentiellement compromise. Alors qu'à la transition ou chez l'adulte jeune, les endocrinologues étaient plus attentifs à cet aspect (89%), ils l'étaient moins en début de puberté (30%) (Tableau 2, Figure 10 et 11).

Au terme de ce travail d'évaluation des pratiques professionnelles et dans l'optique d'améliorer la prise en charge des patients suivis pour hyperplasie congénitale des surrénales, les éléments cliniques et para cliniques pertinents du suivi annuel ont été identifiés (Figures 12 et 13) et synthétisés afin qu'ils soient systématiquement demandés lors de la visite annuelle.

Nous discuterons brièvement dans chaque partie de la discussion les résultats des différentes mesures considérées précédemment afin d'illustrer nos propos (annexe supplémentaire Tableau 2 bis.a.b.c.d.e).

4. Discussion

Malgré plus de 50 ans d'expérience dans l'utilisation des traitements par stéroïdes, la gestion de l'hyperplasie congénitale des surrénales reste difficile et les pratiques cliniques varient considérablement à travers le monde. Pour actualiser les connaissances sur la pathologie, intégrer les données de la littérature dans la pratique courante, certains membres de la Société Française d'Endocrinologie (SFE), guidés par les recommandations internationales [19] [18], ont élaboré un Protocole National de Diagnostic et de Soin [17] dans lequel figurent les grands principes de prise en charge des patients présentant une HCS. Avec 50 naissances par an, l'HCS fait partie des maladies endocriniennes rares. Il est indispensable que nous soyons en accord avec les recommandations des sociétés savantes afin d'offrir aux patients une prise en charge optimale. C'est la raison pour laquelle nous réalisons cet audit clinique.

L'amélioration du recueil des données cliniques est un des éléments marquants de la prise en charge durant ces dernières années dans les aspects cliniques (poids, taille, IMC et TA). En effet, dans à peu près 100% des cas, ces éléments cliniques figuraient dans les dossiers médicaux. Nous avons également été plus attentifs dans l'évaluation des différents marqueurs nécessaires à l'adaptation du traitement par hydrocortione (HC) et fludrocortisone (FC). Les principaux marqueurs étaient retrouvés dans plus de 80% des cas. Cependant, l'ACTH était régulièrement prescrite (67%) alors qu'il n'est recommandé par aucune des grandes sociétés savantes car il est difficile à réaliser dans de bonnes conditions.

Concernant la fertilité, nous avons été surpris que le dosage des marqueurs de la fertilité ne soit pas plus souvent réalisé puisque le suivi est principalement assuré par une gynécologue-endocrinologue. Il faut reconnaître qu'en l'absence d'irrégularité du cycle il n'est pas nécessaire de répéter ces dosages. De plus, le désir de maternité et de paternité particulièrement rare dans

cette population n'amène pas, à défaut, à prendre en considération cet aspect du suivi. Cependant, il est important de noter que depuis l'édition du PNDS nous sommes bien plus vigilants à la réalisation d'échographie pelvienne et testiculaire.

Enfin, nous devons nous améliorer dans l'évaluation des marqueurs du remodelage osseux, biologiques et la densité minérale osseuse.

A présent, nous justifions, avec à l'appui les données de la littérature, l'intérêt éventuel de suivre les recommandations récemment éditées, afin de proposer une prise en charge harmonieuse aux patients.

4.1. Taille

Le traitement par glucocorticoïdes utilisés chez les patients présentant une hyperplasie congénitale des surrénales peut impacter sur leur taille finale. Une méta analyse a été conduite afin de définir dans quelle mesure la taille finale était perturbée et quelle était la distribution moyenne des patients atteints HCS [20] [21]. La taille finale estimée en déviation standard (DS) était de -1,38 DS par rapport à la population générale et de -1,03 DS par rapport à la taille cible parentale des patients. Dans notre cohorte, la taille finale était en moyenne à -1,5 DS (155,7cm) chez les femmes et à -0,5 DS (167cm) chez les hommes alors que la taille cible était en moyenne à -0,9 DS (161cm) et +0,4 DS (176,56cm) respectivement. En tant qu'endocrinologues adultes, nous ne sommes pas impliqués dans le management de la taille finale. En effet, de nombreux facteurs peuvent perturber la taille finale, tels que l'âge au diagnostic [21], la dose cumulée d'hydrocortisone [22], l'observance des patients [23], et la forme d'HCS [24, 25]. Il est important de souligner pour le suivi adulte que l'intégration sociale ne semble pas être influencée par la taille finale. Il n'a pas été rapportée de relation significativement négative entre les relation

avec les autres, l'intégration sociale et professionnelle et la petite taille [25]. En conclusion, même si la taille finale des patients traités par glucocorticoïdes pour une HCS est inférieure à celle de la population générale et également inférieure à la taille cible parentale, leur qualité de vie ne semble pas en être affectée.

4.2. Poids et Indice de Masse Corporelle

Dans les années 1980, *Knorr et al.* [26] ont rapporté une augmentation du taux d'obésité chez les patients atteints d'HCS. Soixante-quinze pour cent des enfants présentant un surdosage en glucocorticoïdes développent une obésité avant leur sixième année. *Cornean et al.* [27] ont démontré un rebond d'adiposité 3 ans plus tôt que dans la population générale. Le rebond moyen d'adiposité survenait en moyenne à 1,74 ans contre 5,5 ans dans la population américaine [27]. Ces dernières années, d'importants efforts ont été faits pour identifier les facteurs contribuant à augmenter le risque de survenue d'une obésité chez les enfants et les adolescents atteints d'HCS. Selon *Völkl et al.* [28], la dose d'hydrocortisone, l'âge chronologique au diagnostic, l'avance de maturation osseuse, et l'obésité parentale sont autant de facteurs qui peuvent contribuer à l'augmentation de l'indice de masse corporelle, alors que le poids et la taille de naissance, la dose de fludrocortisone et le taux plasmatique de leptine ne sont pas significativement associés à la survenue d'une obésité. Le dernier point est controversé. En effet, *Charmandari et al.*[29] ont trouvé que le taux de leptine était plus élevé chez les patients atteints d'HCS. De plus, le taux de leptine est significativement et négativement corrélé à celui des dérivés méthoxylés (métanéphrines et normétanéphrines), reflet du fonctionnement de la médullosurrénale. Le dysfonctionnement dans la régulation de la leptine contribue à augmenter le risque de surpoids et d'obésité. Malheureusement, aucune étude n'a été réalisée dans la population adulte des HCS.

En ce qui concerne le poids à l'âge adulte, de nombreuses études ont rapporté un taux de surpoids et d'obésité significativement plus élevé (Tableau 3) [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]. Dans une étude récente [37], il a été montré que l'IMC était plus élevé dans les deux sexes par rapport à la population contrôle. Environ 41% des patients atteints d'HCS avait un IMC supérieur à 30 kg/m2 correspondant au stade de l'obésité et 37% dans celui du surpoids avec un IMC compris entre 25 et 30 kg/m2. Après ajustement sur l'âge, la prévalence de l'obésité était de 37.1% chez les hommes et 52.2% chez les femmes atteints d'HCS versus 23.3% et 26.5% dans la population contrôle. Dans notre cohorte, nous avions quel que soit le sexe, autant de patients obèses, en surpoids ou de corpulence normale. Encourager la pratique d'une activité physique régulière, une alimentation saine et équilibrée et optimiser au maximum le traitement par glucocorticoïdes doit être un effort de tous les jours. En effet, il est clairement démontré que les patients porteur d'une mutation *CYP21* sont à risque de développer une obésité, et donc un risque de développer un diabète, une hypertension artérielle et des complications cardiovasculaires [38].

4.3. Syndrome métabolique

Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences à long terme d'un traitement par glucocorticoïdes sur le risque métabolique et la morbidité cardiovasculaire [39] [40]. Mais il s'agissait d'études avec peu de sujets et généralement jeunes.

L'élévation de la pression artérielle a été décrite chez des enfants et adolescents atteints d'HCS [41]. Concernant la population adulte, il n'a pas été rapporté d'hypertension artérielle [33] [42]. Notre étude est en accord avec ces résultats. Cependant, *Sartorato et al.* [42] ont démontré chez les adultes atteints de déficit en 21-hydroxylase une augmentation de l'épaisseur intima-média (IMT) marqueur prédictif de survenue de manifestation clinique d'athérosclérose qui est associée

à un risque accru de complications cardiovasculaires. Selon eux, l'augmentation de l'IMT est un facteur de risque indépendant des autres facteurs de risque cardio-vasculaires tels que l'augmentation de l'IMC, l'hypertension artérielle ou les anomalies lipidiques.

Un petit nombre d'études se sont intéressées aux anomalies du bilan lipidique chez les patients atteints d'HCS. Les patients avaient un taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol (low-density lipoprotein) plus élevés et celui du HDL-cholestérol (hight-density lipoprotein) était plus bas par rapport au groupe contrôle [37] [43]. Dans notre étude, nous n'avions pas constaté d'anomalies significatives du bilan lipidique. Il est surprenant de noter que l'exploration des anomalies lipidiques ne figure pas dans le protocole de suivi proposé par le PNDS. Selon nous, l'exploration des anomalies lipidiques ; cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides ainsi que des transaminases (ASAT ; Aspartate Amino Transférase ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase, ALAT ; Alanine Amino Transférase ou Glutamate Pyruvate transaminase) ; reflet d'une éventuelle atteinte hépatique, devraient être demandés au moins une fois par an.

L'excès de glucocorticoïdes peut conduire au développement d'une insulinorésistance et donc au risque de diabète [29]. Dans une étude récente [33], l'insulinémie était identique chez les jeunes patients (<30 ans) et chez les témoins alors qu'une élévation modeste a été trouvée chez les patients plus âgés (>30 ans) par rapport à la population témoin mais la différence n'était pas statistiquement significative. L'excès d'androgènes peut aboutir lui aussi au développement d'une insulinorésistance. La suppression des androgènes surrénaliens par le traitement par glucocorticoïdes chez les patients atteints d'HCS peut laisser envisager une modification de l'insulinosensitivité. La glycémie matinale était retrouvée plus basse chez les patients par rapport au groupe contrôle. Est-ce que le déficit relatif matinal en cortisol avant la prise d'hydrocortisone peut expliquer cette constatation, tel était le sens de leur propos. Le taux élevé de survenu de diabète gestationnel parmi les sujets atteints d'HCS indique que le risque de

développer un véritable diabète de type 2 n'est pas négligeable [44]. Dans notre étude, aucun diabète n'a été rapporté et les glycémies à jeun étaient normales. Alors que l'insulinorésistance est clairement démontrée dans l'HCS, la survenue de diabète est encore peu étudiée. L'explication la plus plausible est celle du jeune âge de cette population. D'autres études semblent donc être nécessaires.

4.4. Densité minérale osseuse

Les glucocorticoïdes sont la base du traitement de l'HCS par déficit en 21-hydroxylase. Un surdosage peut être responsable d'une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et aboutir à la constitution d'une ostéopénie (T score entre -1,5 et -2,5) et d'une ostéoporose (T score < -2,5). Tandis que les études chez les enfants n'ont pas trouvé de diminution de la DMO [30], il a été démontré chez les adultes une diminution significative de la DMO en comparaison au groupe contrôle [14] [35] [45] [46] (Tableau 5). Les patients atteints de la forme classique avec perte de sel représentent le groupe le plus à risque de diminution de la DMO en raison de la dose cumulée d'hydrocortisone qu'ils ont reçue et de l'usage éventuel d'un glucocorticoïde de longue durée d'action comme la dexaméthasone. *Falhammar et al.* ont été les premiers à étudier le retentissement osseux chez les patients âgés de plus de 30 ans [46]. 73% des patientes âgées de plus de 30 ans présentaient une osteopénie versus 21% dans le groupe contrôle. Le nombre de fractures d'allure ostéoporotique était également retrouvé plus élevé. La raison en est probablement le surdosage en glucocorticoïdes comme l'indique le taux bas des androgènes surrénaliens [32] [47]. Dans notre étude, deux patients présentaient une ostéopénie et un souffrait d'ostéoporose. Aucune fracture n'a été rapportée. Tous à l'exception de 3 étaient carencés en vitamine D. La prévention du risque ostéoporotique par l'activité physique, la supplémentation en calcium et vitamine D doit être prise en considération. Dans le cadre du

traitement par glucocorticoïdes au long cours et de l'évaluation du risque fracturaire, on propose de faire l'exploration selon le rythme suivant. Chez l'enfant la densité minérale osseuse semble avoir sa place en fin de puberté. Si la densité minérale osseuse transitionnelle était normale, tous les 5-10 ans chez les hommes et chez les femmes jusqu'à la ménopause, en cas d'ostéopénie tous les 5 ans, en cas d'ostéoporose tous les 2 ans. Chez les femmes ménopausées, en l'absence de traitement hormonal substitutif (THS), la densité minérale osseuse pourrait être répétée 2 à 5 ans après pour dépister une perte osseuse accélérée, comme chez les femmes ménopausées avec des facteurs de risque, puis tous les 5 à 10 ans, et en cas de THS, la densité minérale osseuse pourrait être vérifiée en fin de traitement.

4.5. Fertilité masculine

Une réduction de la fertilité masculine a été observée chez un petit nombre de patients présentant un déficit en 21-OH [48] [49]. L'élévation des androgènes surrénaliens peut conduire à un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique et aboutir à une diminution de la taille des testicules et altérer la spermatogénèse. Ces dernières années, il a été clairement démontré que les inclusions surrénaliennes de tissus testiculaires (TRAT ; testicular adrenal rest tissue) pouvaient compromettre la fertilité masculine [50]. La prévalence des TRAT chez les hommes atteints d'HCS est proche de 50%. L'examen de choix pour leur détection est l'échographie testiculaire avec un opérateur entraîné. Cliniquement, on peut retrouver une augmentation du volume testiculaire, une consistance dure et hétérogène qui peut signer l'existence de nodules. Mais dans près de 42% des cas, alors que l'examen clinique est normal, des inclusions testiculaires sont retrouvées à l'échographie [50]. Les TRAT sont préférentiellement trouvés chez les patients avec un mauvais contrôle hormonal, et avec un taux d'ACTH élevé, ce qui laisse penser que l'ACTH joue le rôle de facteur de croissance tumorale.

En effet, après optimisation du traitement par glucocorticoïdes la régression est souvent constatée [51]. Nos résultats étaient en accord avec ce qui est décrit dans la littérature. Trois des patients avec mauvais contrôle hormonal avaient des inclusions surrénaliennes testiculaires, cliniquement diagnostiqué chez 2 d'entre eux et un taux d'inhibine B effondré ce qui laisse penser que leur fertilité est très compromise en l'absence d'amélioration thérapeutique. Il est donc recommandé que les hommes atteints de déficit en 21-OH bénéficient d'un examen clinique ciblé à chaque consultation et d'une échographie testiculaire au moins annuellement.

Malgré l'utilisation de doses de glucocorticoïdes freinant l'axe corticotrope et donc la corticosurrénale, les patients porteurs de déficit en 21-hydroxylase restent exposés à un excès d'androgènes surrénaliens. Malgré d'anciennes publications optimistes [52] basées sur de petites séries ou des cas cliniques isolés, ces patients présentent des altérations fréquentes de la sexualité et de la fertilité liées aux inclusions testiculaires de tissu surrénalien (25-45% des cas) et à un déficit gonadotrope fonctionnel induit par la sécrétion chronique excessive de progestérone et 17-hydroxyprogestérone [53] [54]. Une étude finlandaise a rapporté des scores de qualité de vie meilleurs que ceux de la population générale, chez 31 hommes [55]. Tout récemment, une étude suédoise [50], confirme la réduction de la fertilité avec un taux de paternité de 0,9 +/- 1,3 vs 1,8 +/- 0,5 en comparaison aux données nationales. La relation significativement négative entre l'existence de TRAT et/ou le volume testiculaire résiduel fonctionnel avec le taux d'inhibine B et la qualité du spermogramme était confirmée. En revanche, une relation positive entre les TRAT et l'élévation de FSH et LH a été mise en évidence mais celle avec l'élévation de l'ACTH n'était pas retrouvée. Un PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) est actuellement en cours à l'échelle nationale française intitulé «Evaluation de la sexualité, la fertilité chez des hommes atteints de déficit en 21 hydroxylase» les résultats sont attendus avec grand intérêt.

4.6. Fertilité féminine

Chez les femmes atteintes d'HCS la fertilité est influencée par la forme phénotypique. La virilisation du fœtus féminin pendant la vie prénatale dépend du niveau d'activité en 21-hydroxylase résiduelle corrélée avec la sévérité de la mutation au sein du *CYP21*. En effet, les formes classiques avec perte de sel sont plus à risque de voir leur fertilité altérée [56]. La chirurgie réparatrice des organes génitaux externes en est une des raisons. Les indications opératoires doivent être plus restrictives que dans le passé en raison du risque d'atteinte de la sensibilité clitoridienne et du risque de pénétration douloureuse causée par la sténose vaginale [57]. Dans notre étude, seule une patiente n'avait pas bénéficié d'une chirurgie réparatrice, clitoroplastie et/ou vaginoplastie, entre l'âge de 6 mois et 8 ans. Aucunes n'avait été réopérées à la puberté. L'utilisation de bougies de dilatation a permis d'obtenir de bons résultats chez les femmes qui ont déjà eu des rapports sexuels (11 sur 19). Il apparaissait, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, que les femmes présentant une HCS n'étaient pas moins satisfaites de leur vie sexuelle. Aucune ne décrivait de douleur pendant les rapports, aucune ne considérait leur vagin trop petit pour envisager un rapport avec leur partenaire. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec beaucoup de prudence. En effet, seulement 11 d'entre elles avaient déjà eu des relations sexuelles, la plupart n'avait pas de rapports réguliers voir pour certaines plus du tout d'activité sexuelle.

L'hyperandrogénie d'origine ovarienne est un autre facteur de risque d'altération de la fertilité des femmes atteintes d'HCS. Un syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK) est souvent retrouvé chez les femmes atteintes de déficit en 21-OH. Il est généralement considéré comme secondaire à un mauvais contrôle hormonal de l'HCS, conséquence d'une élévation du taux de leptine et d'insuline en raison de l'excès d'androgènes ovariens [29]. Cependant, *Barnes et al.* [58] ont démontré que l'HCS programmait l'axe hypothalomo-hypophysaire et gonadique à une hypersécrétion de LH à la puberté. En effet, il a été constaté des ovaires poly kystiques alors

même que les androgènes étaient correctement freinés sous glucocorticoïdes. La régularité des cycles doit donc être considérée comme un objectif thérapeutique important au cours de la puberté. Le PNDS recommande la réalisation d'une échographie pelvienne en début de puberté puis annuelle à l'âge adulte. Nous pensons qu'une échographie pelvienne en fin de puberté puis tous les 2 ans est suffisante sauf en cas d'irrégularité des cycles, d'inobservance thérapeutique chronique ou de désir de maternité en raison du cout élevé que représente cet examen complémentaire.

Un certain nombre d'études ont montré une altération de la fertilité chez les femmes atteintes d'HCS [37] [59] [60]. Cependant, le taux de fécondité dans cette population est estimé à 91% versus 95% dans la population générale et similaire dans les 2 formes classiques d'hyperplasie congénitale des surrénales [59]. En effet, une minorité de femmes atteintes d'HCS exprime un désir de maternité. Les anomalies vaginales, une tendance plus importante à l'homosexualité et des facteurs psychologiques en sont autant de raisons [60]. Notre étude n'était pas tout à fait en accord avec les données de la littérature. En effet, des ovaires polykystiques étaient constatés à l'échographie chez 3 de nos patientes alors même que le taux de 17-OHP était satisfaisant. Trois des quatre femmes qui ont eu des enfants, ont eu recours à une assistance médicale à la procréation.

Pour clore ce chapitre sur la fertilité, ce qui ressort de cette analyse c'est que bien qu'altérée, la sexualité des femmes atteintes d'HCS n'est pas si mauvaise qu'attendue. Une prise en charge chirurgicale plus conservatrice, un bon équilibre thérapeutique et un soutien psychologique peuvent contribuer à améliorer de la vie sexuelle et la fertilité de ces patientes.

4.7. Qualité de vie

Jääskeläinen et al [55] ont tenté d'appréhender le devenir des patients atteints d'HCS à l'échelle nationale finlandaise. Ils confirmaient une augmentation significative du nombre de complications parmi les patients traités pour une forme classique. Cependant de manière surprenante, les scores du questionnaire de qualité de vie SF-36 (Short Form-36) (annexe supplémentaire Figure 14) retrouvaient des résultats meilleurs que ceux de la population générale finlandaise. Les conclusions d'une étude récente [61], menée au sein de la population norvégienne d'HCS, étaient en contradiction avec les résultats précédents. Les 104 questionnaires de qualité de vie SF-36 étaient moins bons que dans la population contrôle, particulièrement dans le domaine de la santé en générale et de la vitalité. Une incapacité de travail était rapportée chez 19% des patients contre 10% dans la population générale.

Dans notre échantillon, les scores étaient globalement faibles, notamment dans les dimensions « vie et relation avec les autres » et « douleurs physiques », avec des écart-types importants ce qui montre que les 25 sujets ne se ressemblent pas. Le descriptif des scores de qualité de vie mesurée par le SF-36 pour l'échantillon figure dans le Tableau 5 et ceux de la population générale américaine (population de référence) dans le Tableau 5 bis.

Comme abordé dans la partie fertilité, une étude récente [57] a montré que le type de mutation et la procédure chirurgicale pouvaient influer sur l'aspect psychosexuel de la qualité de vie. La très grande majorité des femmes atteintes d'HCS étaient peu satisfaites de l'aspect de leur organes génitaux externes, qu'elles aient été opérées ou pas. Leur vie sexuelle était retrouvée altérée, avec une première expérience plus tardive, une pénétration douloureuse, et par conséquent peu de grossesse et d'enfant. *Nermoen et al.* [61] confirment ces résultats puisque au sein de la population norvégienne d'HCS, la majorité des femmes étaient célibataires et seulement 21%

d'entre elles avaient des enfants. Quant à la plus grande tendance à l'homosexualité dans cette population, cela ne peut en aucun cas détériorer la qualité de vie sauf si l'individu présente un trouble de l'identification sexuelle dont il souffre. Enfin, chez les hommes, tout récemment, *Falhammar et al.* [50] ont étudié la relation entre altération de la fertilité masculine des hommes atteints d'HCS et la qualité de vie sociale et sexuelle. Il n'a pas été retrouvé de différence significative par rapport au groupe contrôle.

Il est actuellement reconnu que les patients atteints d'HCS ont une qualité de vie et une fertilité diminuées. Leur état de santé subjective s'en trouve altéré. Un grand intérêt s'est porté au cours des dernières décennies sur les aspects qualitatifs de la santé : vécu subjectif, état fonctionnel, état global de santé. La qualité de vie liée à l'état doit faire partie des éléments du suivi. Un accompagnement psychologique pourrait être proposé à ces patients.

4.8. Equilibration du traitement de l'HCS

Le traitement par minéralocorticoïdes avec le 9-alpha-fludrocortisone (FC), à la posologie moyenne de 0,05-0,3 mg/j est indiqué en théorie uniquement dans les formes classiques avec perte de sel. Bien que par définition dans les formes virilisantes pures, il n'y a pas de déficit en minéralocorticoïdes, l'apport de FC permet d'aider à freiner la corticosurrénale, donc de diminuer les doses de glucocorticoïdes. Il est recommandé à l'âge adulte d'avoir une alimentation normo-sodée en raison du risque de développer une hypertension artérielle. La surveillance et l'adaptation du traitement se basent sur la clinique et les dosages biologiques. Les objectifs sont une tension artérielle normale sans variation à l'orthostatisme, une rénine dans la limite basse de la normale et une normo natrémie et kaliémie. Une rénine trop élevée avec possiblement une hyponatrémie traduisent un sous dosage alors qu'en cas de rénine abaissée, il faut suspecter un surdosage en FC et/ou en sel [15].

Le traitement par glucocorticoïdes occupe une place centrale dans la prise en charge des patients atteints d'HCS. Le traitement a pour objectif de prévenir la survenue d'une insuffisance surrénalienne, tout en luttant contre les manifestations d'hyper androgénie ; acné, séborrhée, raucité de la voix et infertilité chez les femmes, et survenue d'inclusions surrénaliennes chez les hommes. Cependant, des doses supra physiologiques, exposent les patients traités pour un déficit en 21-OH à la survenue de complications à long terme ; augmentation du risque cardiovasculaire, diminution de la densité minérale osseuse et survenue de tumeurs surrénaliennes [62]. Il n'y a pas actuellement d'étude randomisée étudiant le devenir à long terme des patients en fonction du schéma thérapeutique, par conséquent les pratiques varient considérablement. A l'échelle européenne, les endocrinologues pédiatres utilisent dans 36% des cas l'hydrocortisone (13,75mg/m2/j), dans 14% des cas la prednisone (4,75 mg/j) et dans 33% des cas la dexaméthasone (0,5 mg/j). Le taux optimal de 17-OHP et de Delta4-androstènedione n'a pas été défini. La concentration des androgènes doit être maintenue dans la zone normale pour l'âge. Le taux de testostérone chez les hommes est le reflet de la fonction gonadique et non surrénalienne, par conséquent il ne peut servir à adapter le traitement. En revanche, vouloir ramener la 17-OHP dans les limites strictes de la normale, revient à s'exposer à un surdosage. On tolère un taux de 17-OHP légèrement élevé en fin de journée, à condition que le taux matinal soit acceptable [19]. D'après le traité d'endocrinologie [4], les concentrations de 17-OHP le matin indiquent un surdosage si elles sont inférieures à 3 nmol/l (1ng/ml) et un sous-dosage si elles sont supérieures à 50 nmol/l (16 ng/ml). Dans notre étude, 37,5% des patients présentaient un surdosage (9 patients), 25% (6 patients) un sous dosage et dans 37,5% la dose semblait correcte. Aucunes manifestations n'étaient retrouvées en lien avec un éventuellement excès de glucocorticoïdes. En revanche, une des patientes avec un taux matinal élevé de 17-OHP présentait de nombreuses manifestations d'hyperandrogénie et l'on avait constaté d'importantes inclusions surrénaliennes chez le second patient.

5. Action d’amélioration

Pour faciliter la prise en charge des patients et améliorer nos pratiques professionnelles, nous avons rédigé un protocole de suivi annuel adapté à la pratique courante (Figure 12 et 13).

Dans le cadre de l'amélioration des pratiques du suivi d'une maladie chronique diagnostiquée dans la plupart des cas dans l'enfance, la période de transition entre l’adolescence et l’âge adulte devra être préparée. Un travail concerté entre endocrinologues pédiatres et adultes ne peut être que bénéfique (le PNDS traitant d'ailleurs toute la vie du malade).

6. Conclusion

La prise en charge des patients porteurs d’un déficit en 21-hydroxylase est un processus périlleux compte tenu du peu de données dans la littérature concernant leur devenir à long terme. L’intérêt grandissant pour ce sujet à travers le monde, a permis de voir naître un début de consensus et de recommandations des sociétés savantes à l’échelle nationale et internationale. L’amélioration des pratiques professionnelles après mise en place d’actions d’amélioration locales découlant d’un référentiel national n’est ni immédiate ni complète. Ce travail a le mérite d’avoir ciblé les domaines dans lesquels nous devons nous améliorer afin de limiter la survenue de complications au long court et d’améliorer la qualité de vie des patients atteints d’HCS.

7. Références bibliographiques

1. Krone, N., et al., *Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency.* Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(2): p. 162-72.
2. White, P.C. and P.W. Speiser, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Endocr Rev, 2000. **21**(3): p. 245-91.
3. Forest, M.G., *Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Hum Reprod Update, 2004. **10**(6): p. 469-85.
4. Chanson.P, J.Y., *Traité d'endocrinologie*. 2007.
5. Krone, N., et al., *Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1059-65.
6. Speiser, P.W., et al., *Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Invest, 1992. **90**(2): p. 584-95.
7. Tusie-Luna, M.T., P. Traktman, and P.C. White, *Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus.* J Biol Chem, 1990. **265**(34): p. 20916-22.
8. Blanche, H., et al., *Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women.* Hum Genet, 1997. **101**(1): p. 56-60.
9. Deneux, C., et al., *Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(1): p. 207-13.
10. Therrell, B.L., Jr., et al., *Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia.* Pediatrics, 1998. **101**(4 Pt 1): p. 583-90.
11. Grosse, S.D. and G. Van Vliet, *How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia?* Horm Res, 2007. **67**(6): p. 284-91.
12. Wilkins, L., et al., *The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia.* Bull Johns Hopkins Hosp, 1950. **86**(4): p. 249-52.
13. Witchel, S.F. and R. Azziz, *Congenital adrenal hyperplasia.* J Pediatr Adolesc Gynecol. **24**(3): p. 116-26.
14. Ambroziak, U., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults.* Endokrynol Pol. **61**(1): p. 142-55.
15. Auchus, R.J., *Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia.* Int J Pediatr Endocrinol. **2010**: p. 614107.
16. Auchus, R.J., *Congenital adrenal hyperplasia in adults.* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. **17**(3): p. 210-6.
17. HAS, *Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.* 2011.
18. Creighton, S., *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Horm res 2002;58:188-195.* Horm Res, 2003. **59**(5): p. 262.
19. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(9): p. 4133-60.
20. Muthusamy, K., et al., *Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(9): p. 4161-72.
21. Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, *Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.* Pediatr Res, 1997. **41**(1): p. 30-3.
22. Grigorescu-Sido, A., et al., *Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome.* Horm Res, 2003. **60**(2): p. 84-90.

23. Kirkland, R.T., et al., *The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 1978. **47**(6): p. 1320-4.
24. Manoli, I., et al., *Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(5): p. 669-76.
25. Bukowski, W.M. and D. Sandberg, *Peer relationships and quality of life.* Acta Paediatr Suppl, 1999. **88**(428): p. 108-9.
26. Knorr, D. and S.G. Hinrichsen de Lienau, *Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy.* Acta Paediatr Jpn, 1988. **30 Suppl**: p. 89-92.
27. Cornean, R.E., P.C. Hindmarsh, and C.G. Brook, *Obesity in 21-hydroxylase deficient patients.* Arch Dis Child, 1998. **78**(3): p. 261-3.
28. Volkl, T.M., et al., *Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Pediatrics, 2006. **117**(1): p. e98-105.
29. Charmandari, E., et al., *Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 2114-20.
30. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(3): p. 1036-42.
31. Paganini, C., et al., *Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia.* Horm Res, 2000. **54**(4): p. 164-8.
32. Hagenfeldt, K., et al., *Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy.* Eur J Endocrinol, 2000. **143**(5): p. 667-71.
33. Falhammar, H., et al., *Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 110-6.
34. Helleday, J., et al., *Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(4): p. 933-6.
35. King, J.A., et al., *Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 865-9.
36. Bachelot, A., et al., *Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Horm Res, 2007. **67**(6): p. 268-76.
37. Arlt, W., et al., *Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(11): p. 5110-21.
38. Charmandari, E. and G.P. Chrousos, *Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome?* Ann N Y Acad Sci, 2006. **1083**: p. 37-53.
39. Mooij, C.F., et al., *Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia?* Clin Endocrinol (Oxf). **73**(2): p. 137-46.
40. Kim, M.S. and D.P. Merke, *Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Semin Reprod Med, 2009. **27**(4): p. 316-21.
41. Roche, E.F., et al., *Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report.* Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(5): p. 589-96.
42. Sartorato, P., et al., *Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 1015-8.

43. Zimmermann, A., et al., *Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Horm Res Paediatr. **74**(1): p. 41-9.
44. Cheung, N.W. and D. Helmink, *Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus.* J Diabetes Complications, 2006. **20**(1): p. 21-5.
45. Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, *Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency.* Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(6): p. 707-13.
46. Falhammar, H., et al., *Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(12): p. 4643-9.
47. Gussinye, M., et al., *Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia.* Pediatrics, 1997. **100**(4): p. 671-4.
48. Cabrera, M.S., M.G. Vogiatzi, and M.I. New, *Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3070-8.
49. Reisch, N., et al., *High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1665-70.
50. Falhammar, H., et al., *Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia.* Eur J Endocrinol. **166**(3): p. 441-9.
51. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., *Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3674-80.
52. Prader A, Z.M., Illig R, *Normal spermatogenesis in adult males with congenital adrenal hyperplasia after discontinuation of therapy.* Congenital adrenal hyperplasia, Baltimore University. **Park Press; 397**.
53. Valentino, R., et al., *Success of glucocorticoid replacement therapy on fertility in two adult males with 21-CAH homozygote classic form.* J Endocrinol Invest, 1997. **20**(11): p. 690-4.
54. Radfar, N., et al., *Evidence for endogenous LH suppression in a man with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 1977. **45**(6): p. 1194-204.
55. Jaaskelainen and R. Voutilainen, *Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life.* Acta Paediatr, 2000. **89**(2): p. 183-7.
56. Jaaskelainen, J., A. Tiitinen, and R. Voutilainen, *Sexual function and fertility in adult females and males with congenital adrenal hyperplasia.* Horm Res, 2001. **56**(3-4): p. 73-80.
57. Nordenskjold, A., et al., *Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 380-6.
58. Barnes, R.B., et al., *Ovarian hyperandrogynism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women.* J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(5): p. 1328-33.
59. Casteras, A., et al., *Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(6): p. 833-7.
60. Gastaud, F., et al., *Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(4): p. 1391-6.
61. Nermoen, I., et al., *Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway.* Eur J Endocrinol. **163**(3): p. 453-9.
62. Merke, D.P., *Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 653-60.

8. Table des tableaux

Tableau 1 : Protocole de suivi selon l'âge de l'hyperplasie congénitale des surrénales…….76

Tableau 2 : Résultats de l'audit Clinique: Comparaison avant et après les recommandations nationales d'Avril 2011 des paramètres cliniques et para cliniques……77

Tableau 2 bis a : Données cliniques du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles……...78

Tableau 2 bis b : Données biologiques du deuxième tour des pratiques professionnelles : l'équilibre thérapeutique……..79

Tableau 2.bis c : Données biologiques du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles : l'exploration de la fertilité……..80

Tableau 2.bis d : Données biologiques du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles : exploration du bilan métabolique……...81

Tableau 2.bis e : Données biologiques et de la densité minérale osseuse du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles : les marqueurs du remodelage osseux……...82

Tableau 3 : Résumé des études relatives à l'obésité chez les adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase ayant mis en évidence une augmentation de l'IMC……....89

Tableau 4 : Analyse DMO ; densité minérale osseuse chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales……...91

Tableau 5. Descriptif des scores de QV mesurée par le SF-36 pour l'échantillon……..96

Tableau 5 bis. Scores des domaines de la SF-36 de la population générale……96

9. Table des figures

Figure 1 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens……...72
Figure 2 : Biosynthèse des hormones surrénaliennes lors d'un déficit en 21-hydroxylase….73
Figure 3 : Relation phénotype-génotype. Mutations dans le gène CYP21 entrainant un déficit en 21-hydroxylase……74
Figure 3 bis : corrélation clinico-génétique des lésions du gène CYP21 dans le déficit en 21-hydroxylase……..75
Figure 4 : Données cliniques ; poids, taille, indice de masse corporel et Tension artérielle. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour 2…….83
Figure 5 : Equilibre thérapeutique ; 17-OHP, Testostérone, Delta4-androstènedione, Rénine, Sodium and Potassium. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour 2……...84
Figure 6 : Axe gonadotrope ; FSH, LH, Œstradiol, Progestérone, Inhibine B ; reflet de la fertilité. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour2……85
Figure 7 : Marqueurs du remodelage osseux ; calcium, phosphore, vitamine D, PTH and phosphatases alcalines osseuses. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour 2……86
Figure 8 : Profil glycémique ; glycémie à jeun et insulinémie. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour 2……..87
Figure 9 : Densité minérale osseuse ; à la fin de puberté. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour 2……..87
Figure 10 : Echographie pelvienne et testiculaire en début de puberté. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour 2……..88
Figure 11 : Echographie pelvienne et testiculaire à la transition enfant/adulte. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA en comparant Tour 1 et Tour2……88
Figure 12 : Eléments cliniques pertinents du suivi annuel des patients présentant une hyperplasie congénitale par déficit en 21-hydroxylase……92
Figure 13 : Eléments para-cliniques pertinents du suivi annuel des patients présentant une hyperplasie congénitale par déficit en 21-hydroxylase……93
Figure 14 : Questionnaire de qualité de vie SF-36 (Short Form 36)……94

10. Annexes

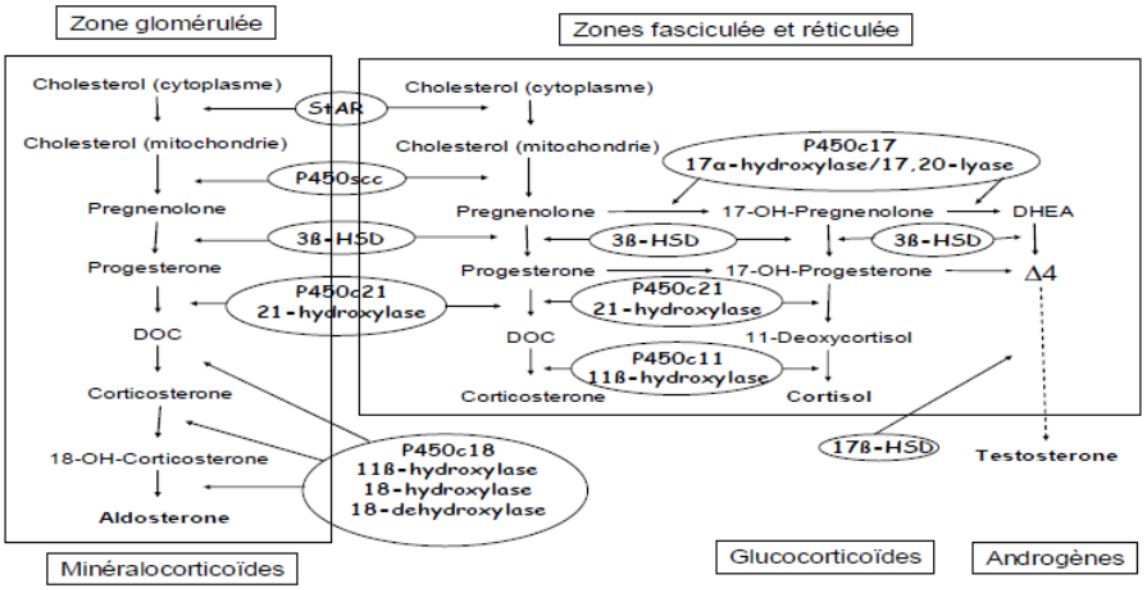

Figure 1. Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens, adapté de Forest MG Ann Endocrinol 2005.

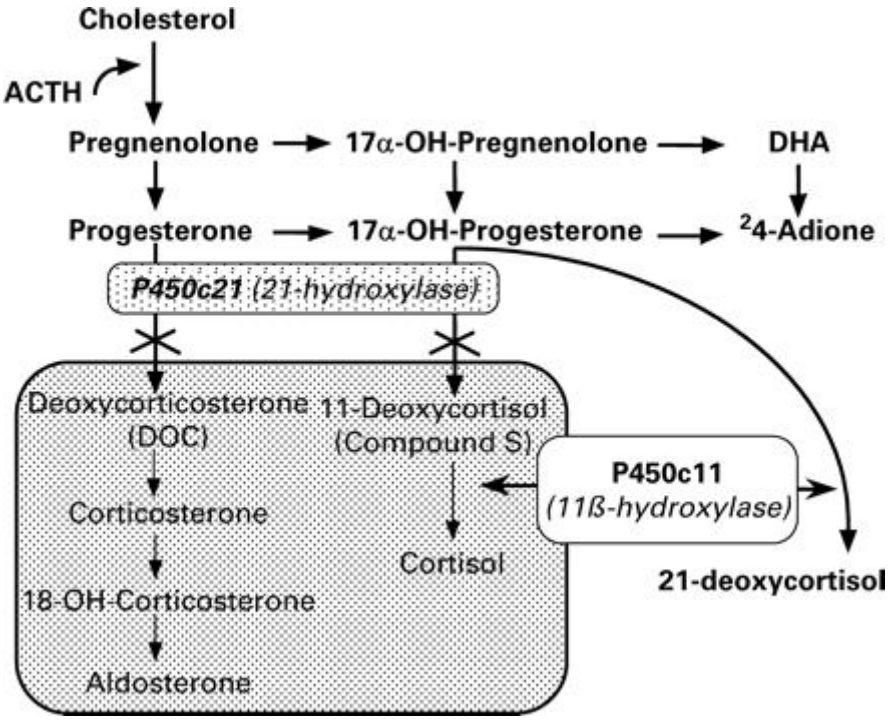

Figure 2. Biosynthèse des hormones surrénaliennes lors d'un déficit en 21-hydroxylase. Diminution de l'aldostérone, du cortisol et augmentation des androgènes.

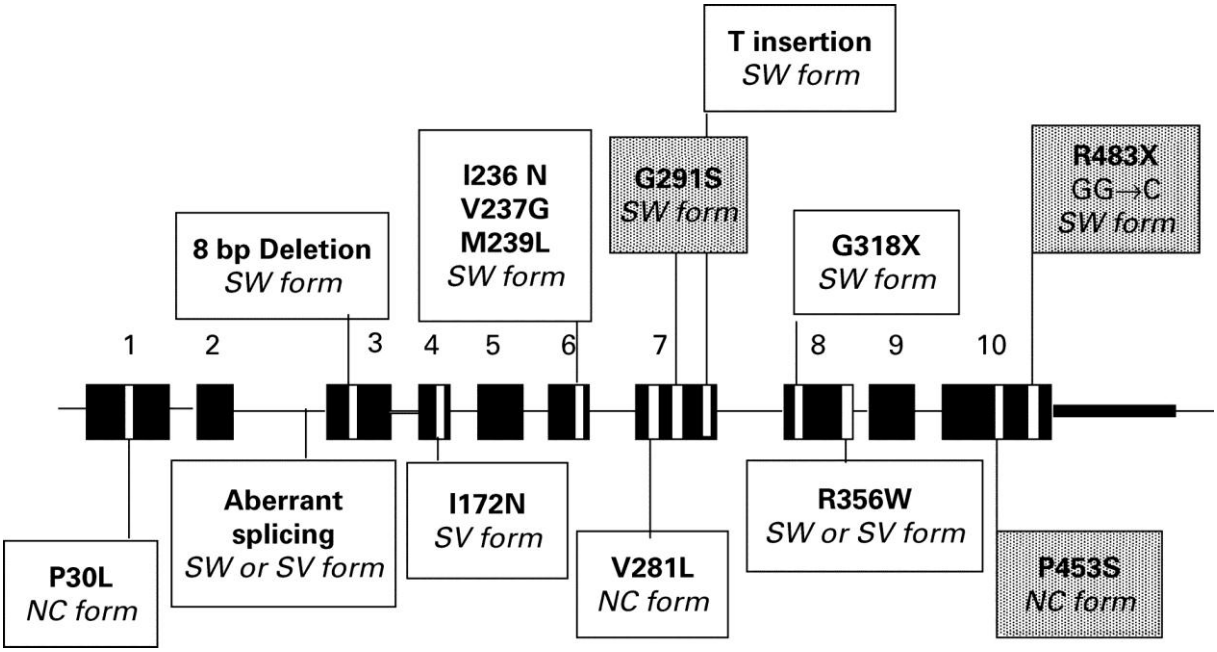

Figure 3.Relation phénotype-génotype. Mutations dans le gène *CYP21A2* entrainant un déficit en 21-hydroxylase. Les mutation sévères sont associées à des formes cliniques avec pertes de sel (SW ; salt waster) ou virilisantes pures (SV ; simple virilizing), alors que les mutations les moins sévères sont associées à des formes non classiques (NC ; non classical).

Lésions du gène du gène *CYP21*	Patients	Formes cliniques
Délétion, conversion génique	Homozygote ou double hétérozygote	Formes classiques avec perte de sel
Mutation non-sens, en particulier -délétion de 8 pb (exon 3) -insertion de T (exon 7) -codon stop W405X (exon 10) -double mutation (exon 10) : R483P+ délétion de G	Homozygote ou double hétérozygote	Formes classiques avec perte de sel
Trois substitutions (exon 6)	Homozygote ou double hétérozygote	Formes classiques avec perte de sel
Présence de plusieurs mutations	Homozygote ou double hétérozygote	Formes classiques avec perte de sel
Anomalies de l'épissage de l'intron 2	Homozygote	Formes classiques
I172N	Homozygote ou hétérozygote	Formes classiques virilisantes pures
Promoteur du pseudo-gène -P30L -V281L -P453S	Homozygote ou hétérozygote	Formes non classiques

Figure 3 bis. Corrélation clinico-génétique des lésions du gène *CYP21* dans le déficit en 21-hydroxylase.

Tableau 1. Protocole de suivi selon l'âge de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

Bilan	Initial	0 à 5 ans	5 ans	5 à 10 ans	10 ans	10 à 15 ans	Début puberté	Fin de puberté	15 à 20 ans	> 20 ans
Poids Taille IMC Examen clinique,TA	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
17-hydroxyprogestérone Testostérone Δ4-androstènedione Rénine (perte de sel) Na, K (perte de sel)	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +	+ + + + +
FSH/LH Œstradiol/Progest2rone Hormone antimüllérienne (garcon) Inhibine B (garcon)							+ +(H) +(H)	+ + +(H)		+ + +(H)
Ca/ph Vit D PTH Ph. alcalines			+ + + +		+ + + +		+ + + +	+ + + +		+/an +/an + /an +/an
Glycémie/insulinémie						+	+	+	+	+/an
Étude génétique	+									
Âge osseux Densité minérale osseuse Écho testis/ovaire Spermogramme			+		+		+ +	+	+(1)	+(2) (3) +(H/F) +(H)

(1) En fin de croissance, à 2 ans après la ménarche, ou avant en cas d'anomalie de la radiographie standar ou du bilan phosphocalcique

(2) si densité minérale osseuse non faite en fin de puberté

(3) si la densité minérale osseuse adulte initiale était normale, tous les 5-10 ans chez les hommes et chez les femmes jusqu'à la ménopause ; si ostéopénie : tous les 5 ans ; si ostéoporose : tous les 2 ans .
Chez les femmes ménopausées : en l'absence de THS, 2 à 5 ans après, puis tous les 5 à 10 ans. En cas de THS, en fin de traitement.

(IMC ; indice de masse corporelle, FSH ; hormone folliculo-stimulante, LH ; hormone lutéinisante, Ca ; calcium, ph ; phosphore, Vit D ; vitamine D, PTH, parathormone, Ph.alcalines ; phosphatases alcalines, écho ; échographie)

Tableau 2. Résultats de l'audit Clinique: Comparaison avant et après les recommandations nationales d'Avril 2011 des paramètres cliniques et para-cliniques.

	CRITERES		TOUR1			TOUR2	
		OUI%	NON%	NA%	OUI%	NON%	NA%
CLINIQUE	TAILLE	89	11	0	89	11	0
	POIDS	41	59	0	89	11	0
	IMC	26	74	0	89	11	0
	TENSION ARTERIELLE	63	37	0	74	36	0
EQUILBRE THERAPEUTIQUE	17-HYDROXYPROGEST2RONE	81	19	0	100	0	0
	TESTOSTERONE	41	59	0	92	8	0
	DELTA4-androstenedione	67	33	0	100	0	0
	RENINE	67	33	0	88	12	0
	SODIUM	63	37	0	68	32	0
	POTASSIUM	63	37	0	60	40	0
AXE GONADIQUE	FSH	22	78	0	96	4	0
	LH	22	78	0	96	4	0
	OESTRADIOL	26	74	0	88	12	0
	PROGESTERONE	0	100	0	46	54	0
	INHIBINE B (hommes)	0	100	0	88	12	0
METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE	CALCIUM	33	76	1	58	42	0
	PHOSPHORE	22	78	0	58	42	0
	VITAMINE D	7	93	0	67	33	0
	PTH	15	85	0	67	33	0
	PHOSPHATASES ALCALINES	11	89	0	58	42	0
PROFILE GLYCEMIQUE	GLYCEMIE	81	19	0	100	0	0
	INSULINE	0	100	0	46	54	0
DMO (à la puberté)		33	67	0	78	22	0
ECHOGRAPHIE PELVIENNE ET TESTICULAIRE (à la puberté)		30	70	0	89	11	0
ECHOGRAPHIE PELVIENNE ET TESTICULAIRE TRANSITION		30	70	0	89	11	0

(NA ; non applicable, IMC ; indice de masse corporelle, FSH ; hormone folliculo-stimulante, LH ; hormone lutéinisante, PTH ; parathormone, DMO ; densité minérale osseuse).

Tableau 2 bis a. Données cliniques du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles.

TP(cm)	TM (cm)	TC(cm)	TF (cm)	HC	FC	DECTANCYL	Poids (KG)	IMC	TASYSTOLIQUE	TADIASTOLIQUE	TTT HTA
170	160	158	145	20	100	0	66	31,4	130	80	0
173	163	161,5	156	30	150	0	76	31,27	120	70	1
170	170	170	153	45	150	0	86	36,77	130	80	0
185	170	184	180	35	0	0	70	21,6	130	80	0
175	170	166	169	25	100	0	60	21	120	80	0
172	163	174	168,5	40	100	0	95	34,71	120	80	1
167	160	157	155	30	0	0	58,5	24,3	120	70	0
187	169	184	179	30	100	0	75	23,4	110	80	0
170	168	17,5	161	20	150	0,5	85	32,8	130	80	0
192	165	172	159,7	30	100	0	83,5	32,2	143	70	1
170	170	176,5	158	20	100	0	67	27	135	75	0
170	157	170	162,2	40	100	0	80	29,6	150	80	1
190	163	170	158	20	10	0	46	18,47	120	50	0
170	158	157,5	149	40	150	0	57	25,7	120	80	0
180	162	164,5	160	20	150	0	65	25,4	120	70	0
180	165	166	150	30	150	0	70	31	130	80	0
169	162	159	156	30	150	0	60	23,7	125	75	0
183	172	171,5	163,3	40	150	0	58	21,8	120	70	0
173	151	155	150	20	100	0	65	28,2	120	80	0
172	160	159,5	146,3	30	150	0	58	27	110	70	0
175	160	161	158	10	0	0,5	83	33	125	80	0
178	150	157,5	148	25	150	0	63	28,76	120	80	0
170	165	161	158	30	150	0	45	18	105	65	0
175	165	163	155	30	150	0	52	21,6	120	70	0
	170		175	35	100	0	60	20	120	80	0

(TP ; taille père, TM ; taille mère, TC ; taille cible, TF ; taille finale, HC ; hydrocortisone, FC ; fludrocortisone, IMC ; indice de masse corporelle, TA ; tension artérielle, TTT ; traitement, HTA ; anti hypertension artérielle)

Tableau 2 bis b. Données biologiques du deuxième tour des pratiques professionnelles : l'équilibre thérapeutique.

17OHP (ng/ml)	Delta4 (ng/100ml)	Testostérone (ng/ml)	Rénine (µIU/ml)	NA+(mmol/l)	K+ (mmol/l)
0,39	50	0,1		142	4
74,3	775	0,89	43,3	140	4,1
1	17	0,09	5,6		
166	999	3,92	NF	139	4,2
0,06	18	0,12	5	141	4,1
1,61	63	1,93	1,8	144	3,8
0,45	121	0,4	9,1	139	4
0,45	67	2,82	18,7		
1,48	111	1,4	53,9	140	4,1
1,19	67	0,37	33,8		
221	2135	5,28	33,6	141	4,2
1,51	55	2,69	34,6	140	4
10	80	0,2	20,3		
29	753	1,67	81,3		
47,45	955	2,23	190,8		
0,5	90	0,22	37,26	140	4
0,1	20	0,1	35,7	141	3,9
0,1	4	0,13	4,7		
0,38	30		45	143	4,4
0,3	40	0,09	58,1	141	4
2,81	97	0,1	3,4	143	4,1
1,58	32	0,14	104		
43,95	734	1,31	144		
1,44	86	3	2,6	141	4,2

(17-OHP ; 17-hydroxy progestérone, Delta4 ; Delta4-androstenedione, Na+ ; natrémie, K+ ; kaliémie)

Tableau 2 bis c. Données biologiques du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles : l'exploration de la fertilité.

LH (mUI/ml)	FSH (mUI/ml)	estradiol (pg/ml)	echo pelvienne(SOPK)	InhibineB (pg/ml)	echo testiculaire (inclusion)
2,1	6,3	92	0		
2,8	3,7	77	0		
3,7	4,4	10			
1,9	2,9			201	0
53,1	66,3	79	0		
3,7	9,5			68	1
2,8	5,7	20	1		
3,2	5,4			140	
4,5	11				1
2,2	6,5	58	0		0
7,6	29,9			1	1
3,7	4,9	15		103	0
11,9	20	21	0		
2,2	5,8				
0,8	3,7	47			
16,9	8,3	49,1	0		
2,9	2,2	41,6	0		
1,6	6,2	52	0		
			1		
5,9	12,2	86	1		
4,8	4,9	53,2	0		
5,3	3,6	11	0		
3,9	3,5	64	0		
3,2	2,3				0

(LH ; hormone lutéinisante, FSH ; hormone folliculo-stimulante, echo ; échographie, SOPK ; syndrome des ovaires polykystiques, 0 ; non, 1 ; oui)

Tableau 2 bis d. Données biologiques du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles : exploration du bilan métabolique.

GAJ (g/l)	insulinemie (µg/ml)	TG (g/l)	CHOL (g/l)	LDL (g/l)	HDL (g/l)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/L)
0,72	2,6	0,8	1,87	1,16	0,55	20	18
0,73	51,64	1,3	1,78	1,17	0,35	29	14
0,89		1,36	2,47	1,66	0,54	17	19
0,83		0,68	1,09	0,55	0,4	19	18
0,99		0,9	1,71	0,98	0,55	13	13
0,83	3,2	0,46	1,83	1,36	0,38	28	31
0,92	27,3	0,82	1,84	0,49	1,19	21	17
0,84		0,91	1,35	0,79	0,38	19	12
0,9	13,6	1,31	2,39	1,73	0,4	18	27
0,79		0,77	1,54	0,97	0,42	15	22
0,93	4,1	1,07	1,61	1,11	0,29	20	28
0,86	16,9	1,46	1,64	1,02	0,33	17	22
0,9		0,69	1,89	0,85	0,89	22	17
0,73		2,62	1,56	0,77	0,27	24	37
0,86		0,92	1,66	1,09	0,39	28	35
0,87	4,1	0,86	2,71	1,9	0,64	18	14
1,05		0,88	2,26	1,46	0,62	12	10
0,8		0,35	1,62	0,78	0,77	15	23
0,5	5	1,13	1,49	1,07	0,19	69	55
0,88		1,83	2,43	1,61	0,45	20	16
0,87		0,66	1,32	0,82	0,37	19	34
0,97		0,97	1,67	0,96	0,52	35	21
0,84		0,68	1,77	1,14	0,49	13	21
0,72	3	0,64	1,16	0,56	0,47	19	15

(GAJ ; glycémie à jeun, TG ; triglycéridémie, CHOL ; cholestérol total, LDL ; low density lipoprotein, HDL ; hight density lipoprotein, ASAT ; Aspartate Amino Transférase ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase, ALAT ; Alanine Amino Transférase ou Glutamate Pyruvate transaminase)

Tableau 2 bis e. Données biologiques et de la densité minérale osseuse du deuxième tour de l'évaluation des pratiques professionnelles : les marqueurs du remodelage osseux.

CA2+(mg/l)	PAL(UI/l)	PTH(ng/l)	25OH(ng/ml)	DMO Tscore col	DMO Tscore rachis
86	58	26	9	-0,2	-0,4
94	70	39	19	0,4	0,5
				-0,4	0,2
102	50	23,7	12		
93	35	34	37,5	-2,9	-3,2
92,6	75	32	24,3	-0,1	-0,6
92	70	23,1	19	-0,4	0
101	71	21,2	10	-0,4	-0,1
				-0,3	0,1
94	69	24,2	7	-1,2	-2,4
100		32,2	8	0,1	0
				,-1,1	-1
				1,2	0,9
				-1	-0,9
				0,8	1,7
94		44	12		
84		82	17		
				-0,7	-1,4
95	162	28	16	-1,3	-2,3
94	59	87	24,7	0,6	-0,2
				-1,1	-1
				-1,5	-2
				-2,4	0,1
91	34	58,2	7	-1,6	-1,1

(CA2+; calcémie, PAL ; phosphatase alcaline, PTH ; parathormone, 25OH ; 25-hydroxy vitamin D, DMO; densitométrie osseuse)

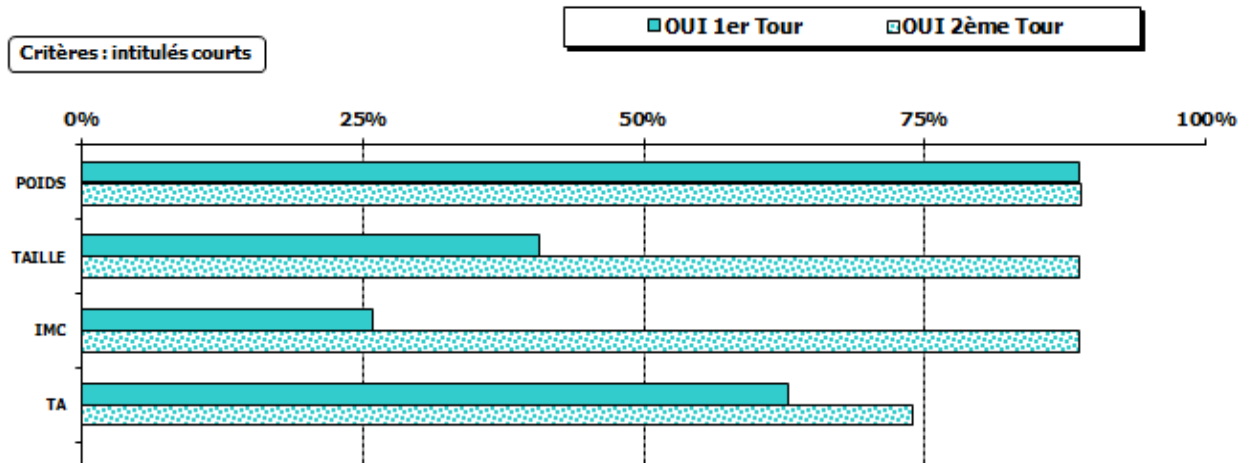

Figure 4. Données cliniques ; poids, taille, indice de masse corporel (IMC) et Tension artérielle (TA). Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour 2.

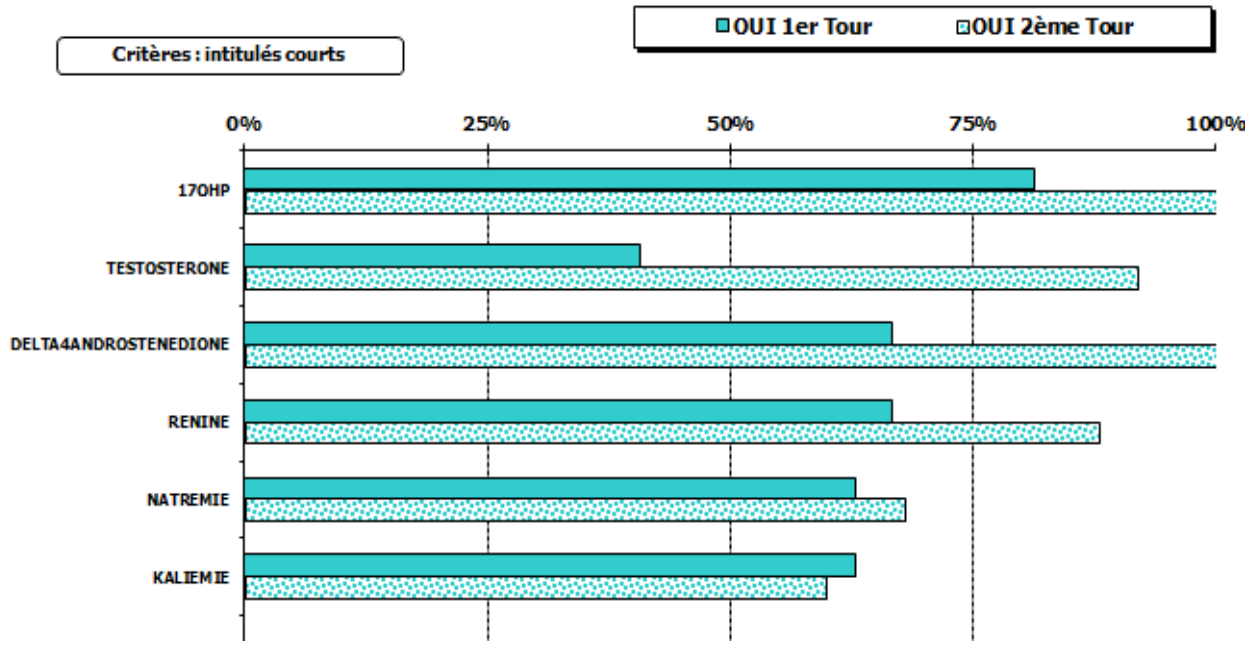

Figure 5. Equilibre thérapeutique ; 17-OHP, Testosterone, Delta4androstenedione, Renine, Sodium and Potassium. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour 2.

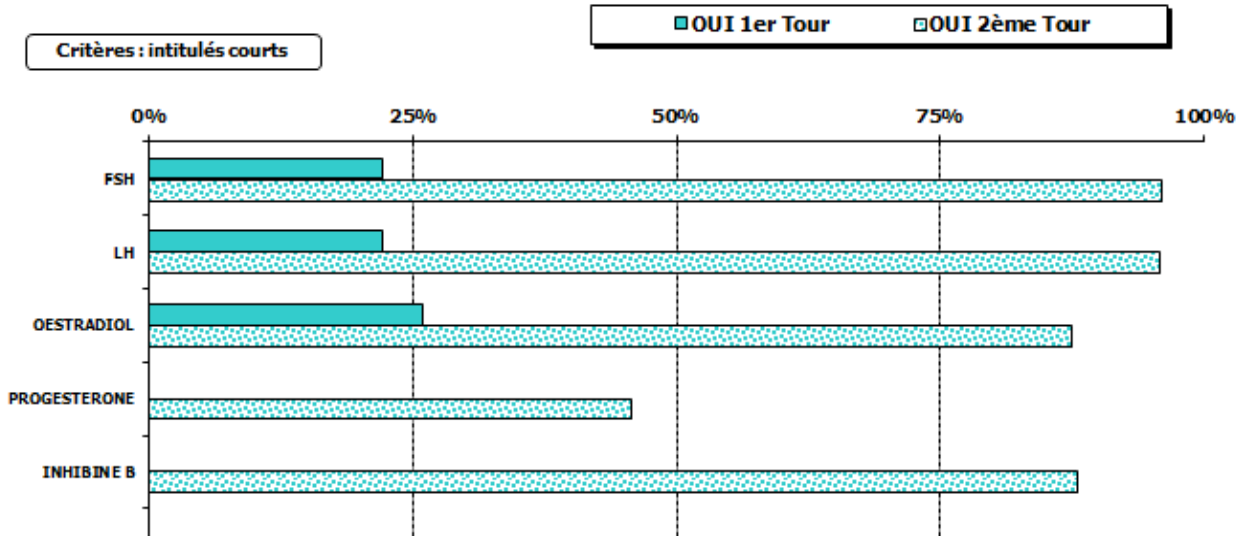

Figure 6. Axe gonadotrope ; hormone folliculo-stimulante (FSH), hormone lutéinisante (LH), Oestradiol, Progestérone, Inhibine B; reflet de la fertilité. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour2.

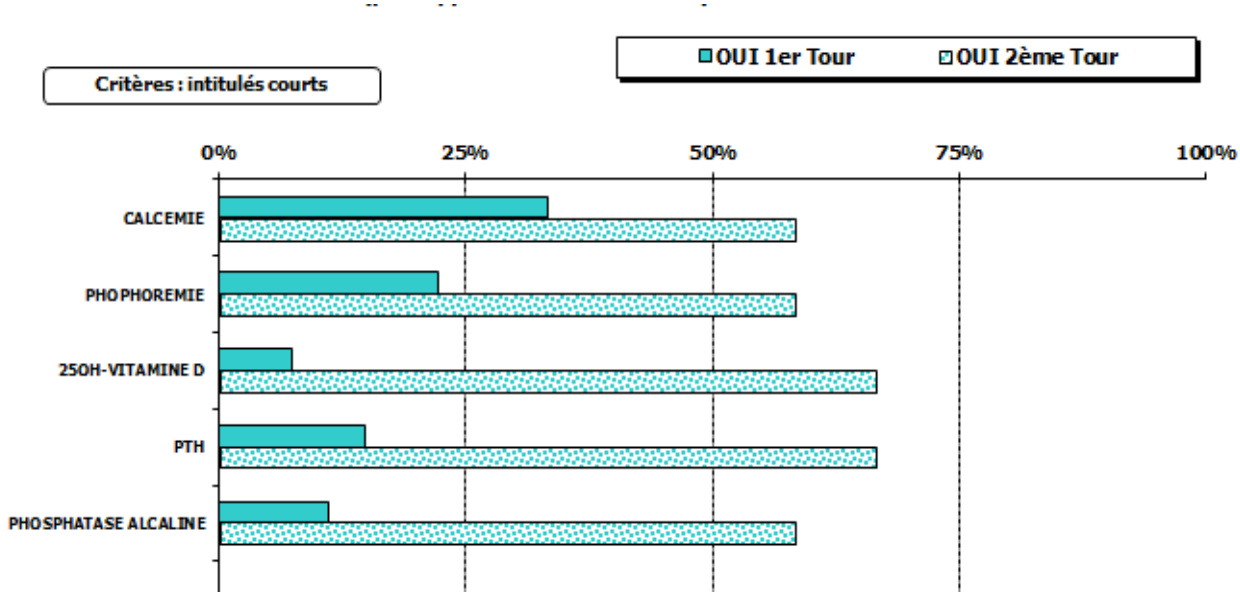

Figure 7. Marqueurs du remodelage osseux ; calcium, phosphore, vitamine D, parathormone (PTH) and phosphatases alcalines osseuses. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour 2.

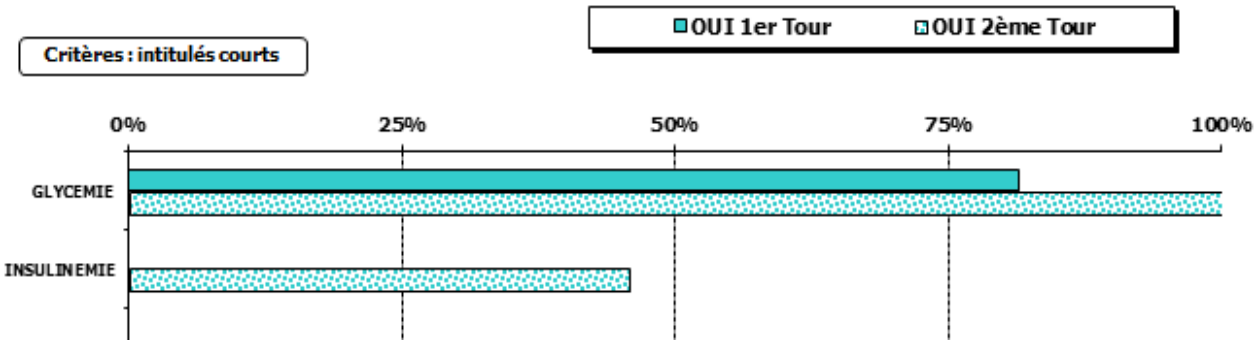

Figure 8. Profil glycémique ; glycémie à jeun et insulinémie. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour 2.

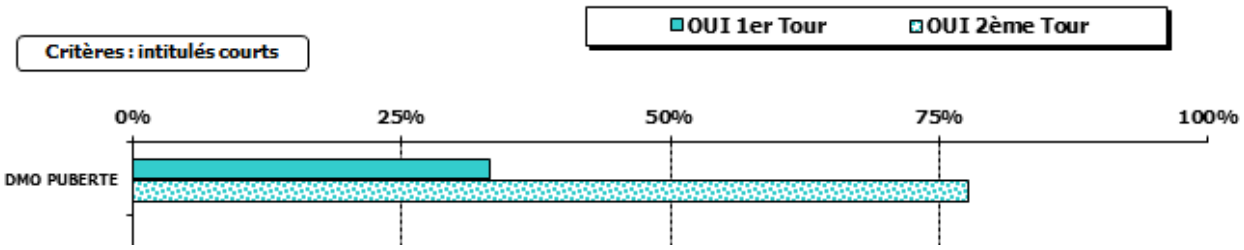

Figure 9. Densité minérale osseuse ; à la fin de puberté. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour 2.

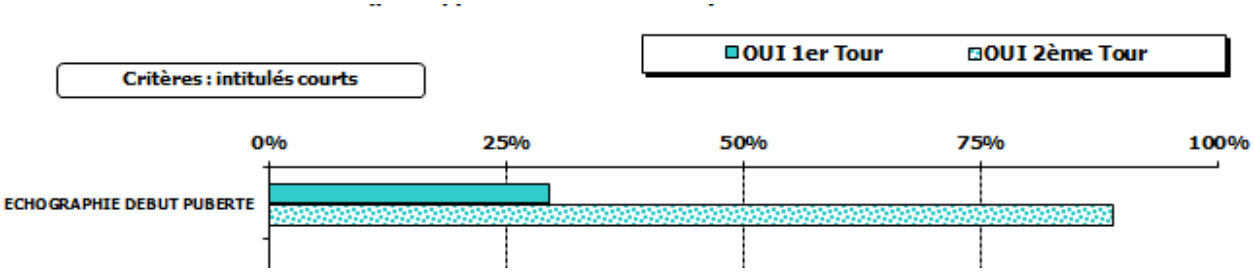

Figure 10. Echographie pelvienne et testiculaire en début de puberté. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour 2.

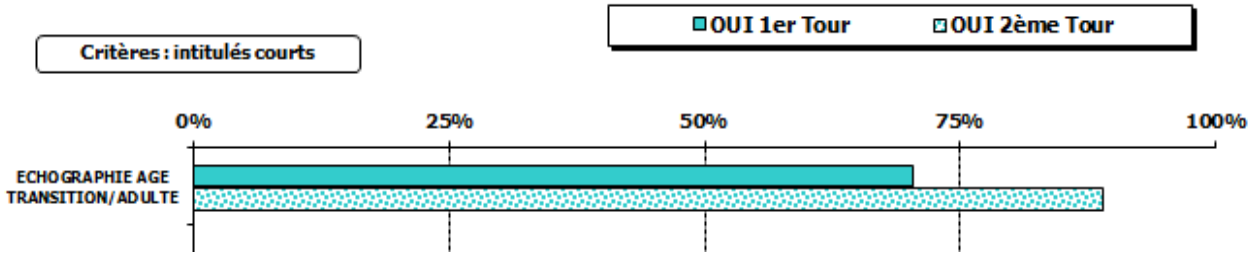

Figure 11. Echographie pelvienne et testiculaire à la transition enfant/adulte. Graphique illustrant le pourcentage de OUI/NON/NA (non applicable) en comparant Tour 1 et Tour 2.

Tableau 3. Résumé des études relatives à l'obésité chez les adultes atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase ayant mis en évidence une augmentation de l'IMC ; indice de masse corporel.

auteurs	**Type d'étude**	**Population étudiée**	**genre**	**Age à l'évaluation**	**Définition de l'obésité**	**Résultats**
Falhammar et al. 2006 Suède	Cas témoins	SW :27 SV :28 NC :6 Contrôles : 61	61F	18-63 2 groupes : <30 >30	Surpoids >25 et <30 Obésité >30	-F<30 IMC comparable aux témoins -F>30 IMC augmenté par rapport aux témoins, mais sans augmentation de la masse grasse au DXA.
Stikkelbroeck et al. 2003 Hollande	Cas témoins	Sw :24 SV :3 NC :3 Contrôles :30	12F/12H 3H 3F 15F/15H	F HCS : 20.6+/-2.9 H HCS : 21.7+/-2.4 Contrôle F 21.9 +/-1.9 Contrôle H 21.9+/-2.4	IMC>25	-15 patients en surpoids (soit 50%) versus 2 contrôles. -DXA : augmentation de la masse grasse totale.
Paganini et al. 2000 Italie	Cohorte	SW :27 SV :14 NC :9	16F/11H 3F/11H 8F/1H	1-28 : -12 pré-pubères -18 pubères -20 adultes	IMC comparaison en DS	Augmentation de l'IMC par rapport à la population générale.
Hagenfeldt et al. 2000 Suède	Cas témoins	SW :12 SV :1 Contrôles :12F	13F	HCS : 23.9+/-0.8 Contrôles : 22.3+/-0.4	IMC>30	-IMC des patients étaient supérieurs à l'IMC des contrôles. -augmentation de la masse grasse (DXA).
Arlt et al. 2010 Royaume Uni	Cohorte	Forme classique Forme non classique Contrôles : participants d'une étude menée en 2006 (Health Surveys for England (HSE))	103F/62H 34F/3H	33 (18-69) 32 (18-56) 43 (22-69) 30 (19-36)	Surpoids >25 et <30 Obésité >30	-41% patients obéses -37% patients surpoids -37,1% des H atteints de forme classique obèses vs 23,3% des H contrôles -52,2%des F atteintes de forme classique et 34.9% F atteintes de forme non classique obèses vs 26,5% F contrôles.

Bachelot et al. 2007 France	Cohorte	SW : 23 SV : 12 NC : 10	16F/7H 11F/1H 9F/1H	27.5 +/-1.1 35.5 +/-2.2 25.9 +/-2.3	IMC	-IMC élevé, pas de comparaison avec groupe contrôle. -pas de corrélation avec durée du traitement, dose HC, forme clinique.
Auteurs	**Type d'étude**	**Population étudiée**	**genre**	**Age à l'évaluation**	**Définition obésité**	**Résultats**
King et al. 2006 Etats-Unis	Cas témoins	SW : 11 SV : 15 Contrôles : 9 (sœurs des témoins)	26F	HCS : 21-71 Conrôles : 21-70	Comparaison IMC	IMC plus bas pour groupe contrôle mais de différence statistiquement significatif.
Helleday et al. 1993 Suède	Cas témoins	SW : 18 SV : 4 Contrôles : 22F	22F	HCS : 22.7 (17-34) Contrôles : 22.6 (17-34)	Comparaison IMC	IMC plus élevés pour les patientes statistiquement significatif.

(F : femme/ H : homme/ SW : salt-wasting/ SV : simple virlising/ NC :forme non classique/ HCS: hyperplasie congénitale des surrénales/ IMC : indice de masse corporelle/ HC : hydrocortisone).

Tableau 4. Analyse DMO ; densité minérale osseuse chez les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Study	Number of patients	Country	Results
Jaaskeleinen et al.	32 patients (30 with classic CAH, 16 women, aged 16–52 years) v. Finnish population	Finland	BMD (LS, FN) lower than in CG Negative correlation of BMD and GCS dose LA GCS — lower BMD
King et al.	26 female patients with classic CAH (21–71 years old) v. 9 CG	USA	Osteopaenia: 45% SW, 13% SV, 11% CG BMD (LS, WB) lower than in CG ($p < 0.05$) patients with osteopenia — reduced DHEA and DHEAS (mainly in postmenopausal women)
Sciannamblo et al.	30 patients with classic CAH (15 women, 16–29 years old) v. 138 CG	Italy	BMD WB lower than in CG ($p < 0.03$) Bone fraction ALP and C-telopeptide higher in CAH ($p < 0.04$) No correlation between BMD or bone turnover markers and the dose of GCS
Falhammar et al.	61 females (55 with classic CAH, 18–63 years old) v. 61 CG	Sweden	BMD (LS, FN, WB) lower than in CG ($p < 0.001$) < 30 years osteopaenia 48% v. 12% CG > 30 years osteopaenia 73% v. 21% CG Osteoporotic fractures more often in CAH ($p = 0.058$)

(BMD; bone mineral density, CG; control group, GCS; glucocorticoïd, WB; whole body, LS; lumbar spine, FN; femoral neck)

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BILAN CLINIQUE ANNUEL

HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES

NOM AGE AU DIAGNOSTIC

PRENOM FORME : SW/SV

DATE DE NAISSANCE CHIRURGIE OGE : OUI/NON/AGE :

TYPE DE CHIRURGIE :

DATE DE DERNIERE CONSULTATION :

DATE DE LA CONSULTATION :

AGE :

TRAITEMENT :

-HYDROCORTISONE : mg soit mg/m2/jr

-FLUDROCORTISONE : µg soit mg/m2/jr

-DEXAMETHASONE : mg mg/jr

-CONTRACEPTION :

-AUTRES :

CLINIQUE :

-POIDS : -TAILLE : -IMC : -TA :

GYNECO :

-CYCLES :

-DATE DES DERNIERES REGLES :

-PALPATION TESTICULAIRE

Figure 12. Eléments cliniques pertinents pour le suivi des patients présentant une hyperplasie congénitale des surrénales.

CHU NANCY

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BILAN PARACLINIQUE ANNUEL

HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES

BIOLOGIE :

17-hydroxyprogestérone

Testostérone

Δ4-androstènedione

Rénine

FSH/LH Œstradiol/Progestérone

Hormone antimüllérienne (garçon)

Inhibine B (garçon)

Vit D PTH

X21+ Hdl+ Ldl

Insulinémie

ECHOGRAPHIE TESTICULAIRE systématique

ECHOGRAPHIE PELVIENNE si troubles des cycles

DMO

- si densité minérale osseuse non faite en fin de puberté

-si la densité minérale osseuse adulte initiale était normale, tous les 5-10 ans chez les hommes et chez les femmes jusqu'à la ménopause ; si ostéopénie : tous les 5 ans ; si ostéoporose : tous les 2 ans.

-Chez les femmes ménopausées : en l'absence de THS, 2 à 5 ans après, puis tous les 5 à 10 ans. En cas de THS, en fin de traitement

Figure 13. Eléments para cliniques pertinents pour le suivi des patients présentant une hyperplasie congénitale des surrénales.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : *(entourez la réponse de votre choix)*

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? *(entourez la réponse de votre choix)*

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances
(entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?
(entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques? *(entourez la réponse de votre choix)*

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines. y a-t-il eu des moments où votre état de santé. physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?
(entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
9. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
(entourez la réponse de votre choix , une par ligne)

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Figure 14. Questionnaire de qualité de vie SF-36 (Short Form-36)

Tableau 5. Descriptif des scores de qualité de vie mesurée par le SF-36 pour l'échantillon.

	N	%/moy	ET*	médiane	min	max
Fonctionnement physique	25	90,6	20,9	100	10	100
Limitations dues à l'état physique	25	96	11,8	100	50	100
Douleurs physiques	25	68,6	26,6	61	20	100
Santé mentale	25	63,4	20,4	68	20	92
Limitations dues à l'état mental	25	93,3	23,6	100	0	100
Vie et relation avec les autres	25	49,5	2,5	50	37,5	50
Vitalité	25	62,9	19,2	65	6,7	95
Santé générale	25	73,6	17,4	77	37	100
Evolution de la santé perçue	25	56	13,1	50	50	100
Score résumé physique	25	52,7	4,9	52,6	42,2	60
Score résumé mental	25	43,7	7,1	44,1	28	53,8

Tableau 5 bis. Scores des domaines de la SF-36 de la population générale.

(QV ; qualité de vie, ET ; écart type, %moy ; pourcentage à la moyenne, min ; minimum ; max ; maximum)

Domaine	Moyenne	% Plancher	% Plafond	Écart type	Percentile 25 th	Médiane	Percentile 75 th
PF	84,45	0,6	34,5	21,19	80,00	95,00	100,00
RP	81,21	8,2	68,3	32,2	75,00	100,00	100,00
BP	73,39	0,0	29,1	23,73	52,00	74,00	100,00
GH	69,13	0,1	3,3	18,57	57,00	72,00	82,00
VT	59,96	0,1	1,3	18,05	50,00	60,00	75,00
SF	81,55	0,2	40,9	21,41	62,5	87,5	100,00
RE	82,13	8,9	71,8	32,15	66,7	100,00	100,00
MH	68,47	0,1	1,7	17,62	60,00	72,00	80,00

Les 8 dimensions : activité physique (physical function : PF); limitations dues à l'état physique (role physical: RP); douleurs physiques (bodily pain : BP); santé perçue (general health : GH); vitalité (vitality : VT); vie et relation avec les autres (social function : SF); limitations dues à l'état physique (role emotional: RE); et santé psychique (mental health : MH), l'évaluation de la santé perçue comparée à un an auparavant (health thinking : HT). Score moyen physique (PCS = Physical Composite Score) et score moyen mental (MCS = Mental Composite Score). Tous les scores s'interprètent de 0 à 100 avec un écart type idéal proche de 0, sauf les scores résumés (physique et mental) dont la valeur attendue est de 50 et écart-type de 10 (référence population générale américaine).

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif. La Haute Autorité de Santé a édité en avril 2011 un Protocole National de Diagnostic et de Soin concernant la prise en charge des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase en s'appuyant sur les recommandations internationales de 2002 et 2010. Afin de limiter les complications au long cours et d'améliorer la qualité de vie de nos patients, nous souhaitons évaluer nos pratiques professionnelles.

Patients. Patients âgés de plus de 18 ans présentant une forme classique d'HCS et suivis au sein du service d'endocrinologie adulte du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy.

Méthode. Audit clinique consistant à analyser tous les dossiers médicaux et comparer ce qui était fait avant (Tour 1 ; T1) et depuis (Tour 2 ; T2) la parution des dernières recommandations nationales.

Résultats. 27 dossiers médicaux de forme classique d'HCS ont été analysés. Le recueil des données cliniques doit être plus systématique car si le poids figurait dans 89% des dossiers, le calcul de l'indice de masse corporelle manquait (26% seulement au T1), la mesure de la tension artérielle restait insuffisante (74% au T2). Concernant l'équilibre thérapeutique, la 17-hydroxyprogestérone, la testostérone, la rénine étaient correctement prescrites (>80%), d'autres en amélioration (de 67% à 100% Delta4-androstènedione) certains à défaut (stable à 68% natrémie et kaliémie). L'évaluation de la fertilité a considérablement progressée par contre les marqueurs du remodelage osseux font encore trop souvent défaut.

Conclusion. L'amélioration des pratiques professionnelles après la parution d'un référentiel national n'est ni immédiate ni complète.

TITRE EN ANGLAIS: Clinical audit concerning the quality of management in patients with classic form of congenital adrenal hyperplasia.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : Hyperplasie congénitale des surrénales. Audit. Pratiques professionnelles. Recommandations. Qualité de vie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDŒUVRE LES NANCY Cedex