

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE



ANNEE : 2020

N° 309

**LE DEFICIT CONGENITAL EN 21 HYDROXYLASE : A
PROPOS DE DEUX CAS DECOUVERTS AU DECOURS
D'UNE EXPLORATION D'INFERTILITE**

MEMOIRE

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
EN GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE**

Présenté et soutenu publiquement

Le 8 Décembre 2020

Par

Dr KSIKES SALMA

Née le 28 NOVEMBRE 1987 à IVRY SUR SEINE (France)

MEMBRES DU JURY

Présidente :	Mme	Mariama Ba.	GUEYE	Professeur Titulaire
Membres :	M.	Abdoul Aziz	DIOUF	Professeur Assimilé
	Mme	Mame Diarra NDIAYE	GUEYE	Professeur Assimilé
Directeur de Mémoire :	M.	Abdoul Aziz	DIOUF	Professeur Assimilé
Co-directrice de mémoire :	Mme	Mame Diarra NDIAYE	GUEYE	Professeur Assimilée

DEDICACES

A mon fils Nayl parce qu'il est ma meilleure raison de me battre.
A mes parents pour leur soutien sans faille
A ma sœur sur qui j'ai pu compter
A mon frère pour ses encouragements
A Mathieu pour avoir pris le train en route
A Jouala et Mélo qui m'ont accompagnées dans cette aventure
A ma famille
A toutes les femmes pour qui c'est plus dur d'y arriver
A la vie parce qu'elle le mérite...

UN REMERCIEMENT SPECIAL

Au DR Moussa DIALLO qui a pris le temps et l'énergie pour nous enseigner avec passion disponibilité et humilité. Qui a été à l'écoute et qui a pour nous, étudiants, déjà l'étoffe d'un grand Professeur.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY LE PROFESSEUR MARIAMA BA GUEYE

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de mémoire.

Vos qualités scientifiques, votre rigueur et votre expérience vous valent l'admiration de toute une génération.

Nous avons eu la chance de vous côtoyer au service de Gynécologie-Obstétrique et nous garderons de vous le souvenir d'un professeur humain et qui pousse ses étudiants à devenir meilleurs.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE
LE PROFESSEUR MAGATTE MBAYE**

Notre premier contact avec cette spécialité était à vos côtés au service de gynécologie et obstétrique du centre de santé Philippe Maguilene Senghor où vous nous avez transmis l'amour de ce métier par votre dévouement et vos qualités humaines et scientifiques.

Vos qualité pédagogiques, votre humilité et votre accessibilité font de vous le Maître qui suscite admiration et respect.

Qu'il vous plaise ici d'agréer Cher Maître, l'expression de notre sincère gratitude et de notre très haute considération.

**À NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE MEMOIRE
LE PROFESSEUR ABDOUL AZIZ DIOUF**

Vous nous avez guidé tout au long de l'élaboration de notre mémoire, avec bienveillance et compréhension. Flexibilité et disponibilité ont été les qualité les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, envers l'une de vos étudiantes, vos qualité humaines et professionnelles ont été un enseignement complémentaire pour nous.

Vos hautes vertus morales qui n'ont d'égal que votre compétence, votre dévouement professionnel, votre rigueur scientifique et votre simplicité nous ont toujours remplis d'admiration.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre haute considération.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE MEMOIRE

LE PROFESSEUR MAME DIARRA NDIAYE GUEYE

Nous sommes profondément touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail.

Vos qualités pédagogiques, votre disponibilité et votre simplicité méritent admiration. Veuillez trouver ici Cher Maître, le témoignage de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

LISTE DES ABREVIATIONS

HCS	: Hyperplasie congénitale des surrénales
21-OH	: 21 hydroxylase
CYP21	: Gène de la 21 hydroxylase
ACTH	: Hormone adrénocorticotropique
170HP	: 17 Hydroxy progesterone
T	: Testostérone
DHEA-S	: Dihydroépiandrostérone-sulfate
3β-HSD	: 3 β -hydroxystéroïd -déshydrogénase
OGE	: Organes génitaux externes
OGI	: Organes génitaux internes

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Glande surrénale : Observation au grossissement 10	5
Figure 2 : Glandes surrénales : histologie et stéroïd genèse	5
Figure 3 : Déficit en 21OHD et conséquences sur la biosynthè e des hormones surrénauliennes.	9
Figure 4 : Classification des anomalies de développement des OGE chez la fille selon PRADER	11
Figure 5 : Carte génique de la région du bras court du chromosome 6 centré sur la zone portant en CYP21 et son pseudogène.....	13

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Tableau récapitulatif des enzymes de la stéroïd génèse surrénalienne.. 7

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR L'HYPERPLASIE	
CORTICOSURRÉNALIENNE	3
1. BIOSYNTHÈSE DES HORMONES SURRENALIENNES	4
1.1. Histologie	4
1.2. Stéroïdogenèse.....	6
2. DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE	7
2.1. Epidémiologie.....	7
2.2. Physiopathologie.....	8
2.3. Formes cliniques	10
2.3.1. Forme classique	10
2.3.2. Formes non classiques.....	12
2.4. Étude génétique	13
2.4.1. Lésions génétiques affectant CYP21	13
2.4.2. Autres mutations	14
2.4.3. Corrélations génotype/phénotype	15
DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE	16
1. ETUDE CLINIQUE	17
1.1. Objectifs	17
1.2. Site de l'étude	17
1.3. Matériel et méthodes.....	17
1.4. Observation clinique	18
2. DISCUSSION	20
2.1. Conséquences du traitement hormonal tardif	20
2.1.1 Devenir de l'activité gonadique.....	21
2.1.2 Fertilité	22
2.1.3 Impact sur l'os	23
2.1.4 Impact cardio-vasculaire et métabolique.....	23

2.1.5 Impact sur la sexualité.....	24
2.1.6 Aspects psychologiques de l'orientation sexuelle.....	25
CONCLUSION.....	26
BIBLIOGRAPHIE	26

INTRODUCTION

Le déficit congénital en 21 hydroxylase est une affection rare (1 pour 14 000 naissances, soit 50 naissances en France par an) [1].

Dans sa forme complète, dite forme classique, il peut avoir des conséquences à la naissance (ambiguïté sexuelle, déshydratation aiguë du nourrisson), puis sur le développement statural de l'enfant et enfin, sur le développement pubertaire chez la petite fille. La littérature en Pédiatrie ne manque pas de données sur ce thème [2,3,4,5,6,7].

Une prise en charge chirurgicale s'avère nécessaire pour modifier l'appareil génital externe ambigu et le rendre harmonieux, non équivoque, à l'âge des rapports sexuels.

Devenue adulte, la jeune fille porteuse de l'anomalie génétique dans sa forme homozygote majeure s'expose à des difficultés somatiques et psychologiques, en raison de la persistance d'une hyperandrogénie.

Nous rapportons deux observations cliniques où le diagnostic tardif a favorisé une prise en charge tardive axée principalement sur l'amélioration du pronostic de la fertilité chez ces patientes.

Après des rappels embryologiques et génétiques concernant la régulation de la synthèse de l'enzyme clé impliquée dans la synthèse cortico-surrénalienne, la discussion s'appuiera sur une revue bibliographique permettant de faire l'état de la question sur les ambiguïtés chez la femme adulte jeune.

**PREMIERE PARTIE : GÉNÉR LITÉS
SUR L'HYPERPLASIE
CORTICOSURRÉN LIENNE**

1. BIOSYNTHÈSE DES HORMONES SURRENALIENNES

1.1. Histologie

En formation paire, de forme triangulaire, les deux surrénales sont situées aux pôles supérieurs des reins. Chaque surrénale est constituée d'un cortex extérieur, qui représente 80 à 90 % de la glande, et d'une médullaire interne.

Au niveau du cortex, cellules glandulaires, capillaires fenêtres et réseau conjonctif se disposent en trois zones d'aspect différent superposées concentriquement de la superficie vers la profondeur : la zone glomérulée où les cellules se groupent en amas plus ou moins arrondis, la zone fasciculée, la plus épaisse, où les cellules se disposent en longs cordons perpendiculaires à la surface et la zone réticulée où les cellules forment un réseau de cordons anastomosés. Les cellules glandulaires秘ètent les hormones cortico- surrenaliennes.

Celles-ci ont pour point commun d'être des stéroïdes, ce qui explique que, malgré quelques différences de détail, les cellules des différentes zones, aient des caractéristiques morphologiques fondamentales communes, celles de cellules sécrétrices de stéroïdes (réticulum endoplasmique lisse très développé, nombreuses mitochondries à crêtes tubulaires, liposomes et amas pigmentaires de lipofuscine).

La localisation cytologique des multiples enzymes permettant la biosynthèse de ces hormones est assez bien connue : les mitochondries contiennent les enzymes permettant la rupture de la chaîne latérale du cholestérol ainsi que diverses enzymes permettant les derniers stades de la synthèse de la corticostérone et de l'aldostérone tandis que le réticulum endoplasmique lisse contient les enzymes permettant la synthèse de la progestérone, des androgènes et des produits conduisant au cortisol.

En définitive, l'aldostérone est secrétée par les cellules de la zone glomérulée, alors que les glucocorticoïdes ainsi que les androgènes sont secrétés par les cellules des zones fasciculée et réticulée (sans qu'il soit actuellement possible de dire plus précisément s'il existe une spécialisation des telles ou telles cellules de ces deux zones dans la synthèse de tel ou tel de ces deux groupes d'hormones).

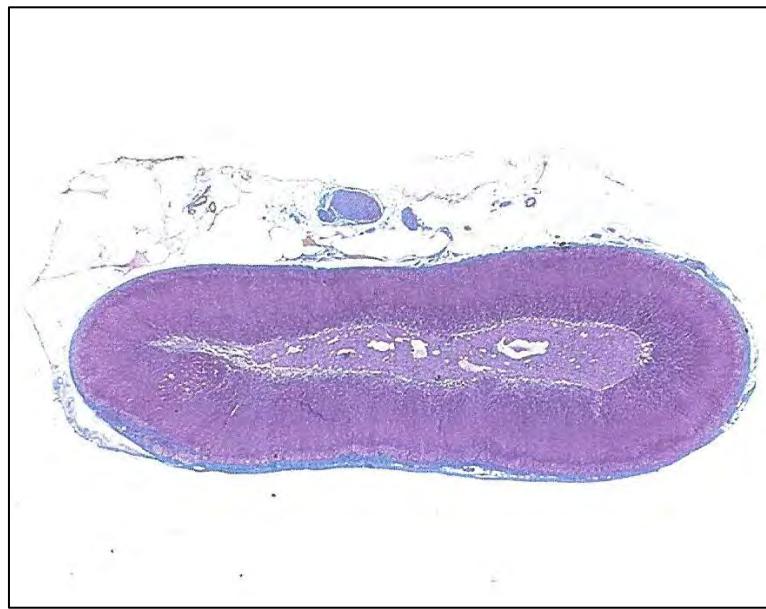


Figure 1 : Glande surrénale : Observation au grossissement 10 (oculaire retourné)

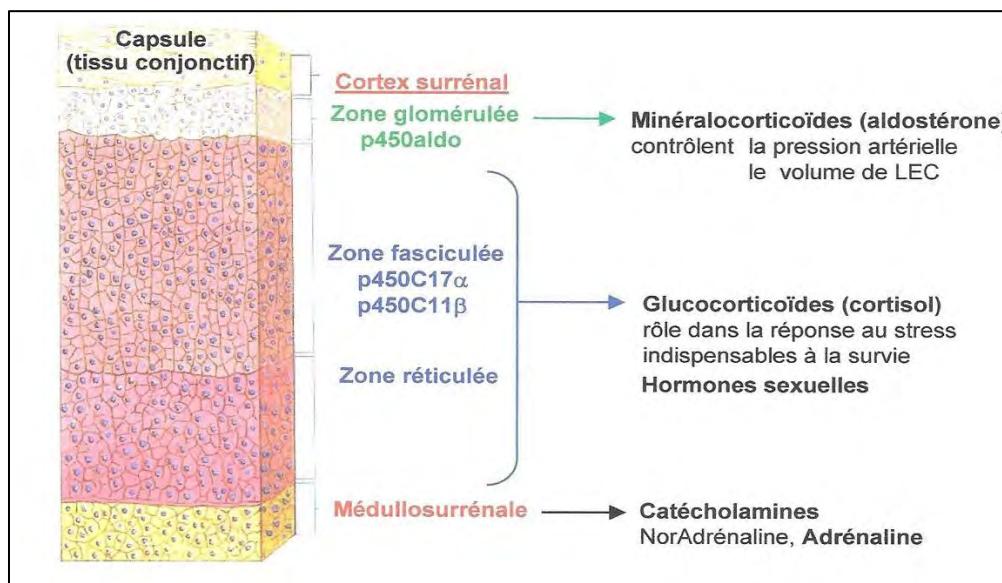


Figure 2 : Glandes surrénales : histologie et stéroi^{ogenèse}

1.2. Stéroidogénèse

Synthèse des minéralocorticoïde

Les minéralocorticoïde (chef de file aldostérone) sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17α -hydroxylase (CYP17), ce qui oriente la pregnénolone vers la transformation en corticostérone sous l'action de la 3β -hydroxystéroïd déshydrogénase, de la 21 -hydroxylase et de la 11β -hydroxylase. La conversion de la corticostérone en aldostérone est effectuée par l'aldostérone synthétase, enzyme qui s'exprime exclusivement dans la zone glomérulée.

Synthèse des glucocorticoïde

La synthèse des glucocorticoïde est assurée dans la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la pregnolone en 17 hydroxy-pregnénolone. Ce précurseur emprunte la voie de synthèse du cortisol sous l'action de la 3β -hydroxystréroïde déshydrogénase puis de la 21 -hydroxylase puis finalement de la 11β -hydroxylase.

Synthèse des androgènes

Les androgènes surrénaux sont synthétisés dans la zone fasciculée. La présence des deux activités de P450c17 (17α -hydroxylase et $17, 20$ -lyase) dans cette zone, induit la synthèse des androgènes surrénaux : déhydroépiandrostérone (DHEA) et $\delta 4$ -androstènone.

Les androgènes surrénaux constituent des substrats pour une synthèse périphérique de testostérone sous l'effet de la 17β -hydroxystéroïde shydrogénase (17β -HSD).

Tableau I: Tableau récapitulatif des enzymes de la stéroïd ogénèse surrénalienne

Gène	Protéine	Activité	Localisation tissulaire	Localisation cellulaire
<i>CYP11A1</i>	CYP11A1 (=P450scc)	22-hydroxylase, 20 α -hydroxylase et 20,22 desmolase	Surrénale et gonade	mitochondrie
<i>CYP17A1</i>	CYP17 (=P450c17)	17 α -hydroxylase et 17,20 lyase	Surrénale et gonade	cytosol
<i>CYP21A2</i>	CYP21 (=P450c21)	21-hydroxylase	Surrénale	cytosol
<i>CYP11B1</i>	CYP11B1 (=P450c11 β)	11 β -hydroxylase 18-hydroxylase (+/-)	Surrénale	mitochondrie
<i>CYP11B2</i>	CYP11B2 (=P450c11AS)	11 β -hydroxylase 18-hydroxylase 18-déshydrogénase	Surrénale	mitochondrie
<i>HSD3B2</i>	HSD3B2 (=3 β -HSD)	3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase	Surrénale et gonade	cytosol

2. DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase (P450c21) est le déficit de la stéroïd genèse le plus fréquent puisqu'il représente de 90 % à 95 % des cas d'HCS. Ce déficit affecte le cytochrome P450c21 ; il entraîne un défaut de synthèse de cortisol associé ou non à celui d'aldostérone et à un excès de sécrétion d'androgènes (schéma de biosynthèse).

Il existe plusieurs formes cliniques allant de la forme classique (FC) sévère, à la forme non classique (FNC) de sévérité modérée.

2.1. Epidémiologie

La fréquence des différentes formes cliniques varie selon les études en raison des différences ethniques des populations étudiées.

Le dépistage néonatal a permis d'évaluer la fréquence moyenne de la forme classique à 1 cas sur 14 000 naissances [4]. L'incidence varie selon la région géographique et l'appartenance ethnique. Elle est la plus élevée chez les Esquimaux d'Alaska où l'incidence est estimée à 1 sur 280 naissances [9] et dans l'Île de la Réunion où elle est de 1 sur 210 [4].

La fréquence des hétérozygotes est de 1 pour 60 individus dans la population générale [10]. La prévalence de la forme non classique est beaucoup plus élevée ; elle est estimée à 1 sur 1000 individus [43].

Elle est cependant difficile à évaluer en raison d'un grand nombre d'individus asymptomatiques ou non diagnostiqués. Elle est donc le plus souvent mal connue, en dehors de certains groupes ethniques : 1 /27 chez l'isolat des Juifs Ashkenasi [11].

2.2. Physiopathologie

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet la transformation de la 17-hydroxyprogesterone (17OHP) en 11-déoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progestérone en désoxcorticostérone (DOC) sur la voie de synthèse de l'aldostérone.

En cas de déficit complet en 21-hydroxylase (activité enzymatique résiduelle nulle), qui correspond à la forme sévère, la surrénale ne peut synthétiser ni le cortisol ni l'aldostérone. La persistance d'une activité résiduelle minime (environ 2 % d'activité enzymatique) permet le maintien d'une synthèse d'aldostérone suffisante pour éviter le syndrome de perte de sel.

La carence en cortisol est à l'origine de l'absence de rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17-OHP et des androgènes surrénaux, dont le principal est la delta 4-androstènone (delta 4), leur synthèse ne nécessitant pas de 21 hydroxylation. Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en dihydrotestostérone dans les tissus cibles. La synthèse accrue de testostérone entraîne chez le fœtus féminin une virilisation des organes génitaux externes variable en fonction du degré de déficit enzymatique.

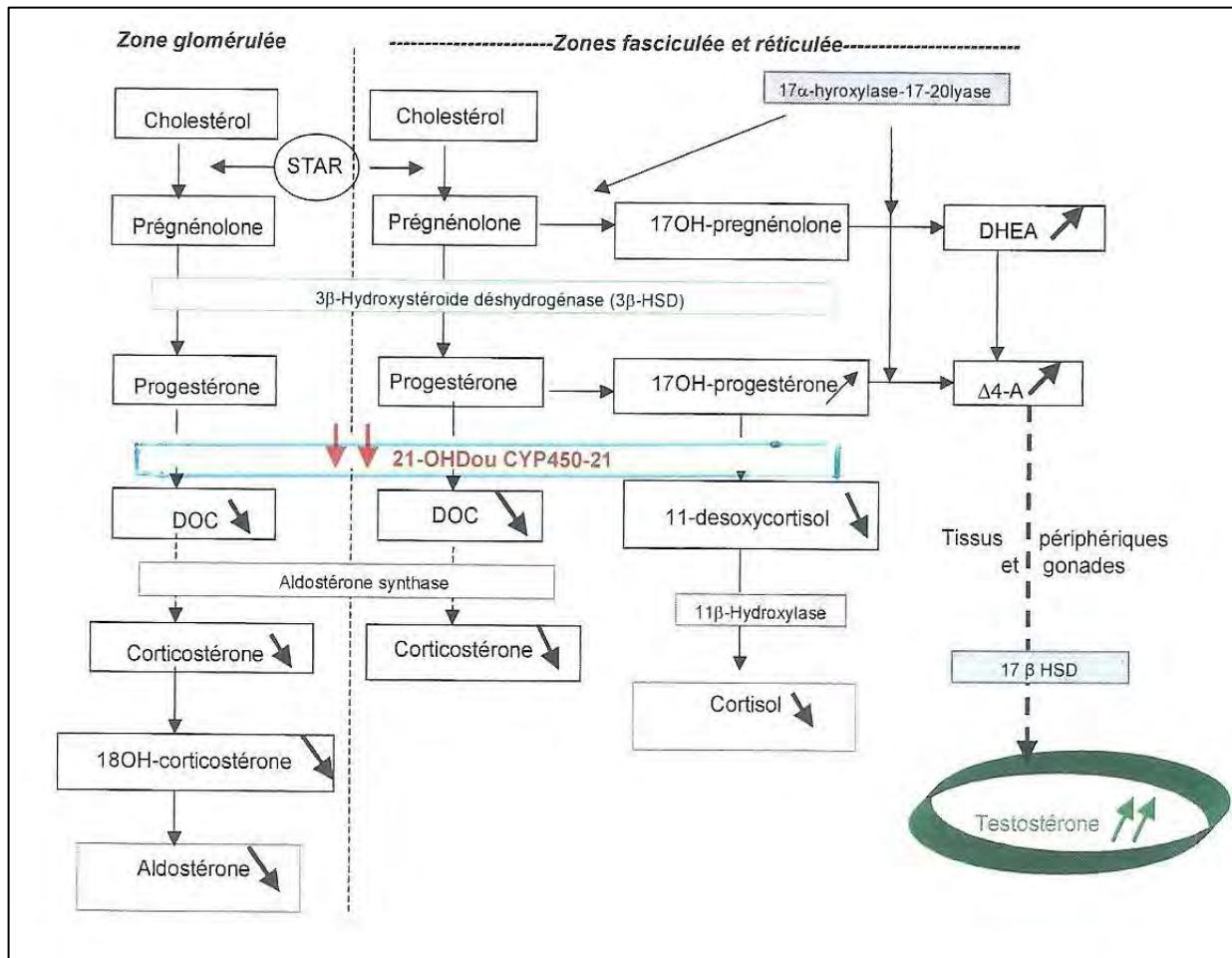


Figure 3 : Déficit en 21OHD et conséquences sur la biosynthèse des hormones surrénaaliennes.

2.3. Formes cliniques

On classe les formes cliniques en deux grandes catégories selon que la maladie a débuté *in utero* (formes classiques dites congénitales) ou non (formes non classiques). Cette classification a l'avantage de la simplicité, cependant elle est parfois difficile à appliquer dans certaines circonstances.

2.3.1. Forme classique

Par définition, ce sont les formes sévères de la maladie qui s'expriment déjà *in utero*. Le bloc enzymatique est suffisamment important pour entraîner une hyperproduction de Δ^4 qui sera convertit en testostérone dans de nombreux tissus, puis en dihydrotestostérone par la 5α -réductase présente dans le tubercule génital.

A la période critique de la différenciation des organes génitaux externes, le bourrelet génital est très sensible à l'action de testostérone et de dihydrotestostérone. De ce fait, les fœtus féminins sont masculinisés. Par contre, chez le fœtus masculin qui a une sécrétion testiculaire normale un apport supplémentaire de T et DHT n'a aucun effet sur la différenciation sexuelle.

Ainsi, au cours de l'hyperplasie congénitale chez la fille, l'ambiguïté des OGE liée à l'hyperandrogénie *in utero*, présente des aspects de gravité variable, allant de l'hypertrophie modérée du clitoris, avec ou sans fusion postérieure des bourrelets génitaux, à un phénotype masculin avec un pénis et des bourses scrotales. Nous devons à Prader la classification des différents stades de virilisation.

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

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

On distingue deux sous-groupes de formes classiques : les formes avec perte de sel et les formes sans perte de sel :

- Les formes avec perte de sel (*salt wasting SW*) représentent la grande majorité (80-90 %). Les nouveau-nés des deux sexes développent rapidement un syndrome de perte de sel. Chez la fille, l'ambiguïté sexuelle a pu attirer l'attention et ainsi raccourcir le délai diagnostique. Par contre, chez le garçon, le diagnostic est souvent plus tardif devant un syndrome de perte de sel associé à une hyperpigmentation des OGE. Dans les deux sexes, le

syndrome de perte de sel peut se manifester de façon insidieuse. Sa gravité n'est pas proportionnelle au degré d'ambiguïté sexuelle.

- Les formes sans perte de sel (SV) autrefois appelées « virilisantes pures ». Chez la fille, l'ambiguïté sexuelle présente à la naissance oriente le diagnostic. Chez le garçon, le diagnostic est souvent fait plus tardivement vers l'âge de 2-4 ans devant l'apparition de signes de virilisation ou d'un pseudo puberté précoce.

La figure ci-dessous présente la concordance entre les stades de Prader allant de la petite fille au garçon.

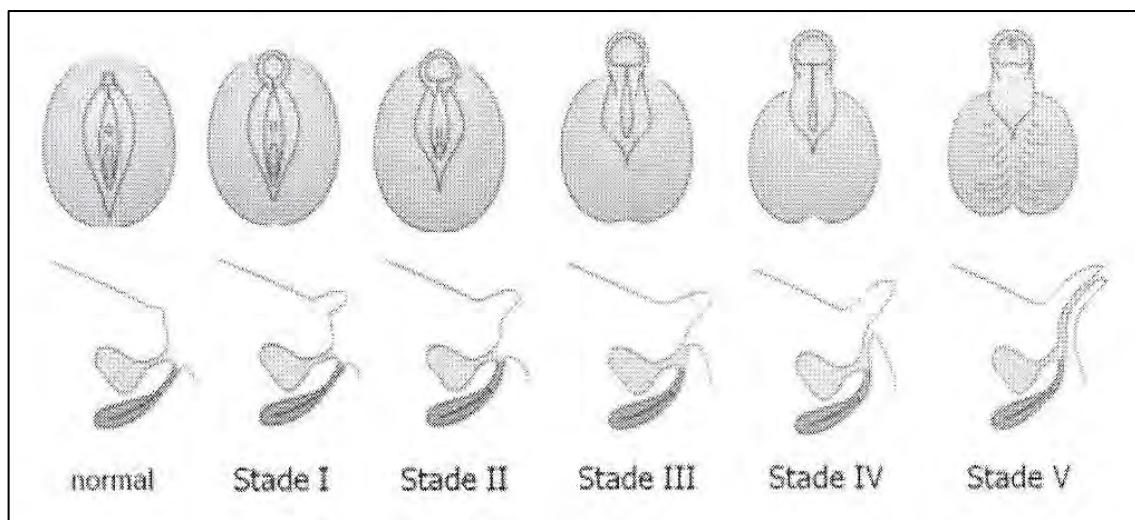


Figure 4 : Classification des anomalies de développement des OGE chez la fille selon PRADER

Stade I : Vulve normale avec hypertrophie clitoridienne.

Stade II : Large vestibule en entonnoir s'ouvrant sur la base du clitoris (sinus urogénital à 2 orifices séparés par l'urètre et le vagin)

Stade III : Clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.

Stade IV : Aspect de garçon avec verge hypoplasique et souvent coudée. Hypoplasie périnéale, orifice d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias) correspondant à un sinus longitudinal dans lequel s'abouche à quelques centimètres du méat un vagin hypoplasique. Grandes lèvres soudées. Dans le **stade IV bis**, le vagin ne communique pas avec le sinus et ne peut donc pas être démontré par la génitographie.

Stade V : Aspect de garçon cryptorchide. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre. Dans le **stade Vbis**, le vagin ne communique pas avec l'urètre.

En cas d'hyperplasie congénitale, le diagnostic doit être porté devant une présentation masculine mais sans gonade palpée dans les bourses.

En cas de déficit en 21-hydroxylase, il existe une hyperandrogénie d'origine fœtale due à l'augmentation en 17 OH progestérone qui est convertie en testostérone. Cette anomalie hormonale va viriliser les organes génitaux externes sensibles aux androgènes, permettant selon l'intensité du déficit enzymatique soit le développement du tubercule génital en un clitoris plus grand, parfois d'allure pénienne, et/ou un aspect de scrotum sans gonade.

2.3.2. Formes non classiques

Les patients présentant cette forme naissent apparemment normaux et sans ambiguïté sexuelle. Bien que les anomalies biologiques soient déjà présentes à la naissance, les signes cliniques ne se manifestent que plus tard, en général, en période péripubertaire mais parfois dans la première enfance par des signes de pseudo-puberté précoce iso ou hétérosexuelle [12].

Les jeunes patientes présentent, en période péripubertaire, des signes d'hyperandrogénie : l'hirsutisme est la manifestation la plus fréquente [12]. L'hypersécrétion surrénalienne d'androgènes représente aussi une source continue de substrats androgéniques pour l'aromatisation en estrogènes au niveau du foie et du tissu adipeux. Cette production continue d'estrogènes est donc un facteur de

dysovulation avec perte de la cyclicité, troubles des règles et infertilité. Environ 40 % des patientes présentent un syndrome des ovaires micropolykystiques.

Enfin, il existe des formes dites « cryptiques » dans lesquelles le sujet reste asymptomatique. L'élément biologique qui permet de poser avec certitude le diagnostic est le pic de 17-OHP plasmatique lors du test ACTH.

2.4. Étude génétique

Le déficit en 21-Hydroxylase est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Les patients atteints de cette maladie sont donc porteurs d'une mutation sur les deux chromosomes, l'un d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle [13] [6] [14].

2.4.1. Lésions génétiques affectant CYP21

Le gène codant pour le cytochrome P450C21 (CYP 21) est localisé sur le bras court du chromosome 6. Deux gènes dupliqués sont associés au cytochrome P450c21 : il existe un gène actif (CYP21) et un pseudogène (CYP21P) situés en tandem au locus 6p21.3. Ces gènes se situent dans la région de la classe III du complexe d'histocompatibilité (HLA). Ils sont adjacents aux gènes C4A et C4B qui codent pour la fraction C4 du complément.

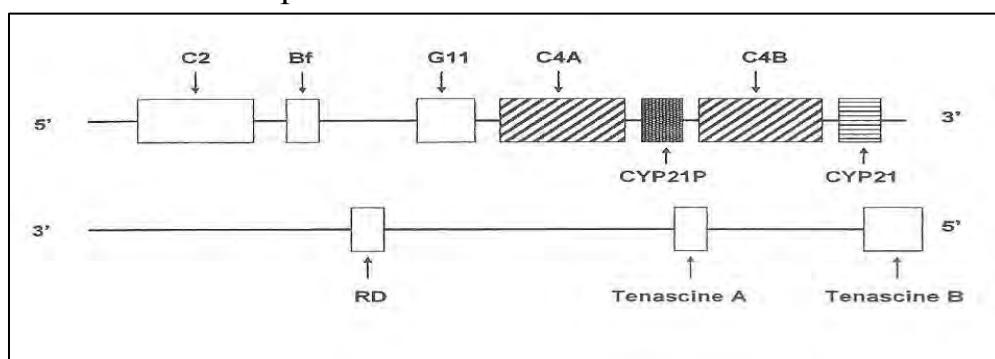


Figure 5 : Carte génique de la région du bras court du chromosome 6 centré sur la zone portant en CYP21 et son pseudogène.

C2 : fraction C2 du complément, Bf : facteur Bf, RD, et G11 : gènes d'expression ubiquitaire, C4A et B : gènes de la fraction C4 du complément, CYP21P : pseudogène de la 21-hydroxylase, CYP21 : gène fonctionnel de la 21-hydroxylase codant pour P450c21, Tenascine A et B : gènes sur le brin opposé d'ADN [14]

Seul le gène CYP21 est fonctionnel et conduit à la production du cytochrome P450c21. Le pseudogène CYP21P a été rendu inactif par plusieurs transformations (délétion, insertion et substitution de bases dans plusieurs exons).

La grande homologie de structure entre les deux fragments dupliqués C4A-CYP21P et P-C4B-CYP21 est à l'origine de fréquents réarrangements (duplication), délétion, conversion génétique) et d'échanges entre CYP21 et son pseudogène CYP21P qui conduisent à un gène CYP21 non fonctionnel [15].

2.4.2. Autres mutations

Les lésions génétiques qui affectent l'activité du gène CYP21 sont de deux types : il peut s'agir de réarrangements importants survenant dans la région portant le gène ou son pseudogène qui entraînent généralement une altération importante de la fonctionnalité du gène ou bien de mutations ponctuelles.

2.4.3. Corrélations génotype/phénotype

L'étude d'un grand nombre de patients par différentes équipes a permis de déduire des correspondances entre la sévérité de l'attente clinique et les lésions du gène CYP21 [13].

Il a été bien établi que le phénotype est déterminé par l'allèle portant la mutation la moins sévère.

Les mutations identifiées au niveau du gène CYP21A2 peuvent être groupées en trois catégories suivant l'activité enzymatique résiduelle déduite des études *in vitro* [16]:

- Mutations nulles, associées à la forme classique avec perte de sel,
- Mutations laissant persister une faible activité enzymatique cependant suffisante pour empêcher la perte de sel à la naissance.
- Mutations avec une activité enzymatique résiduelle de 20 à 70 % associées à la forme non classique.

Ainsi, au plan fonctionnel :

- La présence de deux mutations sévères (ponctuelles, larges délétions, conversion) peut être responsable du phénotype de la forme classique dite avec perte de sel.
- La mutation I172N dans l'exon 4 permet le maintien d'une très faible activité résiduelle de P452c21 (environ 1%), elle est responsable de la forme classique dite virilisante pure.
- La mutation IVS2-13A/G de l'intron 2 est responsable d'une forme classique sans perte de sel.
- Les mutations modérées sont à l'origine du phénotype forme non classique.

CYP21 est le cytochrome pour lequel le plus grand nombre de substitutions d'acides aminés (mutations et polymorphismes) a été décrit. L'analyse moléculaire de plus de 6400 allèles du gène CYP21 a permis d'affiner la répartition des mutations fréquentes [17]. La mise en évidence de lésions géniques complexes souligne la nécessité d'une exploration moléculaire complexe et fiable afin de pouvoir proposer aux familles concernées, un conseil génétique le plus précis possible.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

1. ETUDE CLINIQUE

1.1. Objectifs

Les objectifs de notre travail étaient de décrire deux tableaux cliniques d'hyperplasie surrénalienne par blocage de 21 hydroxylase, identifier les difficultés du diagnostic et évaluer le pronostic de nos patientes et le retentissement sur leur fertilité.

1.2. Site de l'étude

Notre étude a eu pour cadre le service de gynécologie obstétrique de l'hôital Aristide Le Dantec (HALD).

1.3. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une observation qui porte sur deux cas suivis au service de gynécologie et obstétrique de HALD.

1.4. Observation clinique

▪ Observation n° 1

Il s'agit de madame N.G nulligeste nullipare de 29ans sans antécédents particuliers mariée, admise en consultation à la maternité de HALD pour infertilité primaire.

Comme antécédents gynécologiques nous retrouvons des ménarches à 20 ans, une spioménorrhée ainsi qu'une irrégularité du cycle menstruel. Aucune notion de contraception n'a été retrouvée. Nous notons une prise de citrate de clomifène à plus de 6 reprises.

L'examen physique a mis en évidence un hirsutisme. Le reste de l'examen était sans particularité.

A l'imagerie, l'hystérosalpingographie retrouvait une perméabilité tubaire bilatérale et l'échographie abdomino-pelvienne a conclu à un syndrome d'ovaires polykystiques. Le décompte des follicules antraux retrouvait 50 follicules à droite et 45 à gauche.

Les examens biologiques ont retrouvé un taux d'œstradiol à 158 UI, un taux de FSH à 7 UI et un taux de AMH à 27,4 UI.

La patiente a bénéficié dans un premier temps d'une stimulation par Femara® qui est resté sans réponse.

Dans un deuxième temps devant l'échec de la première stimulation la patiente a bénéficié d'une stimulation par FSH à 37,5UI puis 50UI pour enfin obtenir une croissance folliculaire à partir de 75UI.

Enfin un dosage de la 17 OH progesterone a été prescrit et est revenu à 35ng/ml. Une prise en charge par supplémentation en hydrocortisone a alors été instauré.

■ Observation n° 2

Il s'agit de madame A.D primigeste nullipare de 21ans aux antécédents d'un avortement mariée, admise en consultation à la maternité de HALD pour infertilité. Comme antécédents gynécologiques nous retrouvons des ménarches à 13 ans, une spioménorrhée ainsi qu'une irrégularité du cycle menstruel. Aucune notion de contraception n'a été retrouvé. L'examen physique était sans particularité.

A l'imagerie, l'hystérosalpingographie est normale et l'échographie abdomino-pelvienne a conclu à un syndrome d'ovaires polykystiques. Le décompte des follicules antraux retrouvait 33 follicules à droite et 39 à gauche.

Les examens biologiques ont retrouvé un taux d'œstradiol à 65UI/l, un taux de FSH à 6 et un taux de AMH à 5 UI.

La patiente a bénéficié dans un premier temps d'une stimulation par Femara® qui est resté sans réponse.

Dans un deuxième temps devant l'échec de la première stimulation la patiente a bénéficié d'une stimulation par FSH à 37,5UI puis 50 UI et enfin 75 UI sans réponse.

Enfin un dosage de la 17 OH progestérone a été prescrit et est revenu à 11ng/ml. Une prise en charge par supplémentation en hydrocortisone a alors été instauré.

2. DISCUSSION

Ces observations, nous permet d'aborder la discussion de la prise en charge des patientes adultes atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales et plus spécifiquement des femmes adultes jeunes.

2.1. Conséquences du traitement hormonal tardif

La mise au point du traitement médical de l'HCS s'est faite sous la pression d'un désir de grossesse et non dans le cadre de la prise en charge du risque vital et de la crainte des conséquences délétères de l'hyperandrogénie chez la fille. Grâce aux progrès majeurs dans la connaissance de la physiopathologie, puis de la génétique des différentes formes de déficits enzymatiques surrénaux, le traitement de l'HCS a évidemment transformé le devenir de ces patientes.

Par contre, les connaissances sur le devenir de ces patients au long court sont limitées. La publication récente des résultats des premières études concernant les conséquences de l'hyperandrogénie tant sur les plans osseux, cardiovasculaire, métabolique, gynécologique et obstétrical que sur le plan psychique et sexuel ont permis de prendre conscience du manque de données concernant l'évaluation du devenir de ces patientes et des difficultés de leur suivi à l'âge adulte [18].

L'étude de ces deux cas, illustre le parcours le retard de diagnostic et de prise en charge médicale dans le but d'obtenir un équilibre hormonal. Il nous conduit à discuter de l'impact au long cours, de cette hyperandrogénie d'origine surrénalienne.

Les observations rapportées soulignent un retard diagnostique et de thérapeutique. Ce dernier s'explique en partie par le manque de connaissances de cette pathologie caractérisée par un suivi dispersé et hétérogène des femmes porteuses de ce déficit. Une autre source de difficulté dans l'évaluation des déficits enzymatiques à l'âge adulte est aussi sûrement liée aux changements d'objectifs thérapeutiques en fonction de l'âge.

Chez la femme adulte, les objectifs du traitement s'articulent autour du contrôle d'une hyperandrogénie, la prévention d'une décompensation menaçant le pronostic vital et d'une amélioration de la fertilité. Les dossiers présentés soulignent particulièrement cet aspect de la prise en charge. En effet, chez nos patientes, nous n'avions pas intégrer le retentissement cardiovasculaire, métabolique et osseux et psychologique dans la prise en charge.

D'une façon plus globale, la qualité de vie (avec toutes les difficultés de son caractère multifactoriel et de l'interaction entre ce paramètre et la place occupée par l'individu dans la société) est une question à connotation sociologique pour ces patientes.

Les recommandations thérapeutiques concernant l'HCS ont comme principal objectif la freinatation de l'hyperandrogénie liée à la suractivité surrénalienne. Les dossiers présentés rendent compte des difficultés à atteindre ce but, et souligne que la prise en charge de ces patientes constitue un véritable défi d'abord diagnostque et thérapeutique.

Ceci réclame une thérapeutique personnalisée, variant selon la sévérité du déficit et de la réponse individuelle. Mais il est nécessaire également de prendre en compte la compliance de la patiente.

2.1.1 Devenir de l'activité gonadique

L'hyperandrogénie surrénalienne, objectivée par l'élévation du taux de 17 OH Progestérone, résulte du déficit enzymatique. Elle est constante. Ce profil hormonal est délétère pour la mécanique ovulatoire. En effet, environ 50% des femmes atteintes présentent une anovulation associée à un tableau d'ovaires polykystiques, même lorsque la corticothérapie est considérée contrôler correctement l'hypersécrétion surrénalienne.[19,20]

Le mécanisme physiopathologique du trouble ovulatoire dans le cadre du bloc en 21 OH n'est pas bien élucidé :

- le rétro-controle hypothalamo-hypophysaire normal de l'estradiol sur la LH est perturbé par l'hyperandrogénie chronique ;
- l'insulinorésistance associée,
- enfin l'hyperandrogénie chronique et prolongée bloquerait le recrutement folliculaire et surtout la sélection du follicule dominant, ce qui pourrait aussi être en cause dans l'altération de l'ovulation [21].

Dans les deux cas présentés, l'existence d'ovaires polykystiques a été rapportée. Il est vrai qu'en dehors de l'hirsutisme, de troubles du cycles à type de spioménorrhée retrouvé chez nos deux patientes et un tableau de puberté tardif retrouvé chez notre premier cas on ne note pas d'autres signes de virilisations. Elles n'ont toutes deux jamais pris de contraception qui aurait pu masquer les signes ovulatoires.

Nous avons été intrigués par ce point négatif manquant dans notre observation clinique. Nous formulons l'hypothèse que cet aspect dysfonctionnel n'a pas bien été reporté.

2.1.2 Fertilité

L'impact de l'hyperandrogénie sur la mécanique ovulatoire est, par conséquent, à l'origine de l'infertilité. Toutes les études montrent une diminution de la fertilité chez ces patientes. Elle semble proportionnelle au degré d'atteinte donc au taux persistant des androgènes surrénaux [12]. Nos deux patientes ont exprimé un désir de grossesse. A noter que la patiente ayant eu un antécédent d'avortement est celle qui était la moins symptomatique.

Chez les femmes présentant une forme non classique, le taux de naissances vivantes est de 63 à 90 %, d'après les études menées chez des groupes de femmes porteuses du déficit mais contrôlés entre 1965 et 1991 [22]. Cependant, ces études concernent surtout des patientes présentant une forme moins sévère et ne peuvent être extrapolées au devenir de la fertilité en cas de bloc complet. Lorsque le déficit est plus sévère, les femmes sont plus infertiles et moins fécondes, mais il n'y a que peu de données dans la littérature. Le taux de fécondité chez les femmes atteintes de forme classique est probablement sous-estimé car les études longitudinales concernant le suivi à long terme, portent sur des femmes encore jeunes, non exposées à la grossesse. Par ailleurs, elles portent sur un petit nombre de patientes lorsqu'il s'agit de formes avec perte de sel, comme dans le cas de notre sujet, puisque les grossesses restent l'exception chez ces dernières : 0 à 10 % de taux de naissances vivantes [22].

Une autre étude estime que dans les formes classiques d'hyperplasie corticosurrénalienne, le taux de fécondité est d'environ deux fois moindre que dans la population générale [12]: 33 à 50% de taux de naissances vivantes.

Sans traitement adapté pour freiner l'hyperandrogénie, il est par ailleurs rapporté une accentuation des troubles de l'ovulation et de la fertilité combinés à des mécanismes additionnels :

- facteurs psychosexuels,
- difficultés anatomiques à avoir des rapports sexuels,
- hypersécrétion de 17 OHprogestérone par les surrénales,
- hyperandrogénisme ovarien persistant,
- oligoanovulation due à l'excès d'androgènes,

La mécanique fonctionnelle de l'appareil génital externe ou les signes francs d'hyperandrogénie n'ont pas pu être évalués.

2.1.3 Impact sur l'os

La question du retentissement sur la masse osseuse du déficit enzymatique et de son traitement à risque d'hypercorticisme iatrogène est certainement l'un des aspects qui a été le plus étudié chez l'adulte.

Cependant, les patientes atteintes de forme classique restent pour la grande majorité des adultes jeunes. Il n'y a donc pas de données suffisantes sur des sujets de plus de 40-50 ans. Pour cette raison il n'existe aucune étude sur le risque fracturaire des patients atteints de déficit en 21-hydroxylase. Par contre, plusieurs études ont étudié la densité minérale osseuse et plus rarement les marqueurs osseux. Certaines études ne retrouvent pas de diminution significative de la densité minérale osseuse [23]. D'autres études retrouvent une diminution de la densité minérale osseuse ou du contenu minéral osseux au niveau du rachis, de l'extrémité du fémur ou du corps entier [24]. Malheureusement, dans nos observations, l'ostéodensitométrie n'a pas été réalisée.

La diminution de la masse osseuse pourrait être expliquée par un surdosage en corticoïdes, aggravé par la suppression des androgènes (en cas de surdosage) et/ou l'hypogonadisme, via l'hypoestrogénie, en cas de sous dosage. Cependant très peu d'études retrouvent une corrélation entre l'atteinte osseuse et la dose de corticoïde [25] ou le contrôle hormonal [59]. Par contre, le surpoids fréquent chez ces patientes [25] et l'hyperandrogénie chronique, pourraient avoir un effet protecteur de la masse osseuse.

2.1.4 Impact cardio-vasculaire et métabolique

D'un point de vue théorique, l'hyperandrogénie d'une part, et le surdosage en glucocorticoïde d'autre part, exposent les patients à l'âge adulte à une augmentation de la pathologie cardiovasculaire via le dysmétabolisme lipidique et la répartition androïde des graisses.

Comme pour l'os cependant, le manque de suivi de cohortes de patients adultes de plus de 40-50 ans ne permet pas d'établir la fréquence des pathologies cardiaques ou vasculaires dans l'hyperplasie congénitale des surrénales à l'âge adulte.

Des études récentes, menées sur des adultes jeunes concernées par l'HCS, permettent cependant de préciser les facteurs de risques cardio-vasculaires de cette population. Une augmentation de la masse grasse, de la pression artérielle et de l'insuline est déjà observée dans cette population à l'adolescence [26].

Une étude suédoise portant sur 61 femmes adultes semble ne retrouver de différence significative de l'index pondéral ou du rapport taille/hanche que chez les femmes de plus de 30 ans [27]. La plupart de ces études retrouvent, par contre, de façon concordante une augmentation de l'insulinosécrétion [23].

2.1.5 Impact sur la sexualité

Les adolescentes et jeunes adultes présentant une HCS vont développer une masculinisation avec hypertrophie musculaire, hirsutisme et acné, mais aussi des signes d'hypercorticisme.

Cette masculinisation et ces modifications corporelles influencent le développement de la sexualité chez ces patientes [28].

La maturation sexuelle physique et fonctionnelle a fait l'objet de petites études sur l'adolescence des patientes atteintes d'HCS. Le développement des OGE n'a jamais été bien analysé dans aucune série prospective [29] ; l'attention de la littérature se focalisant plus volontiers sur les suites des interventions correctrices chez les patientes souffrant d'hypertrophie clitoridienne récidivante ou de sténose vaginale.

Le Centre de Référence Pédiatrique consacré aux Maladies Rares du Développement Sexuel, Paris-Lyon, créé en 2006, a réalisé récemment une étude préliminaire dont le but était d'évaluer le degré d'altération sexuelle chez des femmes adultes jeunes atteintes d'HCS [28].

Cette étude met en évidence que la majorité d'entre elles n'ont pas une sexualité normale : Plus de 40 % n'avaient eu aucune expérience de pénétration vaginale. Défaut de lubrification, douleurs à l'intromission, révèlent à l'âge adulte des anomalies fonctionnelles sans doute déjà présentes et plus ou moins ignorées à l'adolescence, mais ce sujet a toujours été tabou.

L'activité sexuelle apparaît faible, essentiellement chez celles qui avaient un stade IV-V de Prader à la naissance. Dans ce groupe de patientes, la fréquence des rapports sexuels avec pénétration vaginale est de 60 % inférieure à celle de la population générale. En effet, les troubles de la lubrification, l'absence d'orgasme,

de satisfaction et des rapports douloureux sont plus fréquemment identifiés chez les patientes du groupe Prader IV-V [30].

Les perturbations sont néanmoins plus modérées chez les femmes nées avec des modifications Prader I, II et III.

Dans cette série, 22 % des patientes ont été enceintes dont 1 seulement dans le groupe Prader IV-V. L'étude n'a pas testé la fonction neuro-sensorielle des organes qui pourrait être altérée.

Un certain nombre de patientes expriment, par ailleurs, des inclinaisons homosexuelles et un comportement sexuel de type masculin. Pour les cas rapporté dans ce travail, cette hypothèse n'a pas été évoqué du fait du statut matrimoniale et du motif de consultation des deux patientes.

Une attention toute particulière doit donc être portée sur l'écoute psychologique de ces patientes adultes jeunes. Adolescentes, elles ont eu besoin d'un grand nombre d'explications, notamment sur leur anatomie génitale et les problèmes qu'elles pourraient rencontrer au moment de leur vie sexuelle. A l'âge adulte, au plus tard, une information sur les troubles potentiels de la sexualité doit leur être fournie, même si les résultats de la chirurgie sont considérés comme satisfaisants.

2.1.6 Aspects psychologiques de l'orientation sexuelle

L'identité sexuelle concerne le biologique et l'expression de ce biologique : le sexe génétique, le sexe gonadique et le sexe phénotypique.

Elle se définit comme un ensemble de comportements, d'attitudes, de symbolisation et de significations qui s'élaborent au cours du développement psycho-sexuel. Elle représente ce que l'individu pense être, en fonction de son vécu et de son expérience personnelle : C'est l'inclinaison de l'individu à se sentir homme ou femme. L'orientation sexuelle est l'expérience d'être attirée par un homme ou une femme. Le genre est l'attribution par la société d'un rôle féminin ou masculin à un individu.

Si le genre est généralement perçu comme un concept social et le sexe souvent associé au corps, il n'existe pas de définition universellement reconnue, ni de distinction facile entre les deux termes. Ces deux notions sont inter-reliées et potentiellement inséparables et leurs définitions évoluent à mesure que la recherche scientifique et médicale prend en compte l'influence du sexe et du genre dans les pratiques de santé.

Les patientes 46 XX, atteintes de formes classiques de l'HCS, ont été exposées in utero à des concentrations élevées d'androgènes qui vont influencer les fonctions cognitives et le comportement sexuel, mais leurs effets sur l'identité sexuelle n'est pas prouvés [31].

Les petites filles porteuses de déficit sévère en 21-hydroxylase ont des comportements de garçons dans les jeux et les activités de l'enfance. Lorsqu'on les soumet à des tests cognitifs, on s'aperçoit qu'elles ont des capacités de traitement des figures géométriques tridimensionnelles proches de celles des garçons faisant penser à une masculinisation de leur cerveau.

Si l'action des androgènes (et des estrogènes) au niveau cérébral, est mieux connue à l'heure actuelle ; l'effet des influences sociales et culturelles sur les comportements sexuels est en cours d'étude et en particulier dans un groupe de patientes atteintes d'HCS [32].

Comprendre l'impact des androgènes sur l'identité et l'orientation sexuelles est difficile tant la complexité des facteurs impliqués dans la régulation du comportement humain est grande. Les études actuelles portant sur le développement du cerveau humain, l'analyse des fonctions cognitives et les choix des comportements sexuels chez les femmes affectées, indiquent que le comportement humain n'est pas totalement dicté par les hormones [33].

Les recherches de Doreen Kimura, Professeur de Psychologie, au sujet des influences biologiques sur les capacités cognitives et motrices des individus, soulignent l'imbrication des facteurs héréditaires et cultureaux et l'extrême complexité de toutes ces questions. Dans le livre « *Cerveau d'homme, cerveau de femmes* », paru en 2011, [34] l'auteur rapporte ses recherches au sujet des influences biologiques sur les capacités cognitives et motrices des individus selon le sexe chromosomique. Elle souligne l'imbrication des facteurs héréditaires et cultureaux et l'enchevêtrement des influences : les gènes, les hormones, le stress pendant la vie in utero les événements de la vie de l'enfant, de l'adolescent et la programmation sociale et culturelle du comportement sexuel.

Sur le plan thérapeutique, les connaissances plus approfondies sur ce réseau imbriqué devraient donner des pistes pour une meilleure prise en charge des patientes, notamment de ceux présentant une anomalie de la différenciation sexuelle. Les recherches en neuropsychiatrie, et plus spécifiquement en neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence, conduites depuis 50 ans auprès d'enfants atteints d'anomalies du genre [35] et le suivi de patients transsexuels,

[36] devraient bénéficier aux patients atteints de DSD c'est-à-dire d'anomalies de la différenciation sexuelle, quel que soit le mécanisme physiopathologique de cette anomalie.

Cependant, ces patients souffrant de trouble du genre, ne présentent pas de troubles somatiques du développement des OGE. [37], à l'inverse des patients atteints de DSD.

Nous pensons que la difficulté de la prise en charge des adolescentes et des femmes adultes jeunes est clairement majorée par la présence d'anomalies des OGE. Ces anomalies qui posent des problèmes d'ordre mécanique aux patientes, affectent aussi l'image de soi et altèrent le développement psychosexuel, ce qui les place inévitablement en difficulté dans leur relation potentielle avec leurs partenaires sexuels.

Les observations rapportées rendent compte de toute cette problématique car les thèmes relatifs à la sexualité et l'orientation sexuelle n'ont pu être abordés avec nos patientes. Il paraît essentiel d'instaurer la mise en place d'une relation de confiance avec ces patientes afin qu'elle puisse aborder ces sujets. Cette relation devrait s'instaurer avec leur médecin gynécologue et un suivi psychologie devrait être envisagé depuis la prise en charge initiale afin de déterminer l'identité sexuelle des patientes et de les accompagner psychologiquement et sexuellement. De plus la chirurgie esthétique et réparatrice pourrait être envisagée au besoin.

Une meilleure connaissance de tous ces paramètres concernant le suivi des femmes atteintes d'HCS devrait permettre une amélioration de la prise en charge thérapeutique de ces patientes.

CONCLUSION

L'hyperplasie congénitale des surrénales est toujours aujourd'hui , une maladie difficile à prendre en charge.

La première décision à laquelle les équipes pédiatrique européennes sont confrontées, à la naissance des filles porteuses d'organes génitaux externes ambigus est celle de l'assignation du sexe et cela reste une étape difficile.

Dans notre contexte le manque l'accès aux soins retarde le diagnostic et par conséquent la prise en charge de ces patientes pour qui le premier motif de consultation reste l'infertilité.

L'étude du devenir de ces patientes est à l'origine d'une prise de conscience des équipes multidisciplinaires : dans la plupart des cas, les femmes adultes jeunes présentent une altération tout à fait significative de leur vie sexuelle en particulier et de leur qualité de vie en général.

Le manque de données réelles et actuelles, médicales et psychologiques a suscité la mise en place d'un centre de référence français « Maladies Rares Du Développement Sexuel » qui concrétise les efforts des médecins pour se porter à la pointe du traitement de HCS et préparer les patients à une vie adulte optimale.

Au-delà de la surveillance du traitement freinateur, l'objectif est alors orienté par le souci que la patiente ne soit pas perdue de vue et puisse bénéficier d'une prise en charge optimale tant sur le point de vue de sa fertilité que des complications éventuelles de l'hyperandrogénie.

La création de centres de référence avec prise en charge pluridisciplinaire devrait permettre un meilleur suivi de ces patientes. Il faciliterait de même, le recueil de données concernant les complications liées à leur statut hormonal, ainsi que les données concernant leur qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HAS. *Hyperplasie congénitale des surrénales*. 2011.
- [2] LIMAL J.-M. *Endocrinologie périnatale*. Rueil-Malmaison : Doin, 2005. (Progrès en pédiatrie, 18) ISBN : 2-7040-1189-3.
- [3] FOREST M. G. « Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *Hum. Reprod.* . Vol. 10, n°6, p. 469-485.
- [4] PANG S. Y., WALLACE M. A., HOFMAN L., THULINE H. C., DORCHE C., LYON I. C., DOBBINS R. H., KLING S., FUJIEDA K., SUWA S. « Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *Pediatrics*. juin 1988. Vol. 81, n°6, p. 866-874.
- [5] MOREL Y., TARDY V., COSTA J.-M., FOREST M. G., DAVID M. « 21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies ». *Ann. Endocrinol. (Paris)*. décembre 2003. Vol. 64, n°6, p. 456-470.
- [6] MILLER W. L. « Clinical review 54: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* février 1994. Vol. 78, n°2, p. 241-246.
- [7] NEW M. I., WILSON R. C. « Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineraloorticoid excess ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 26 octobre 1999. Vol. 96, n°22, p. 12790-12797.
- [8] BAILLIÈRE J.-B. « Apparences viriles chez une femme ». 1866. Vol. série2, n°25,.
- [9] PANG S., MURPHEY W., LEVINE L. S., SPENCE D. A., LEON A., LAFRANCHI S., SURVE A. S., NEW M. I. « A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* septembre 1982. Vol. 55, n°3, p. 413-420.
- [10] MERKE D. P., BORNSTEIN S. R. « Congenital adrenal hyperplasia ». *Lancet* . 18 juin 2005. Vol. 365, n°9477, p. 2125-2136.
- [11] KUTTENN F., COUILLIN P., GIRARD F., BILLAUD L., VINCENS M., BOUCEKKINE C., THALABARD J. C., MAUDELONDE T., SPRITZER P., MOWSZOWICZ I. « Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism ». *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313, n°4, p. 224-231.

- [12] FELDMAN S., BILLAUD L., THALABARD J. C., RAUX-DEMAY M. C., MOWSZOWICZ I., KUTTENN F., MAUVAIS-JARVIS P. « Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* mars 1992. Vol. 74, n°3, p. 635-639.
- [13] SPEISER P. W., DUPONT J., ZHU D., SERRAT J., BUEGELEISEN M., TUSIE-LUNA M. T., LESSER M., NEW M. I., WHITE P. C. « Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Invest.* [
- [14] MOREL Y., DAVID M., FOREST M. G., BETUEL H., HAUPTMAN G., ANDRE J., BERTRAND J., MILLER W. L. « Gene conversions and rearrangements cause discordance between inheritance of forms of 21-hydroxylase deficiency and HLA types ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* mars 1989. Vol. 68, n°3, p. 592-599.
- [15] MILLER W. L., MOREL Y. « The molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency ». *Annu. Rev. Genet.* [En ligne]. 1989. Vol. 23, p. 371-393.
- [16] HIGASHI Y., FUJII-KURIYAMA Y. « Functional analysis of mutant P450(C21) genes in COS cell expression system ». *Meth. Enzymol.* 1991. Vol. 206, p. 166-173.
- [17] PINTO G., TARDY V., TRIVIN C., THALASSINOS C., LORTAT-JACOB S., NIHOUL- FÉKÉTÉ C., MOREL Y., BRAUNER R. « Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* juin 2003. Vol. 88, n°6, p. 2624-2633.
- [18] HUGHES I. A. « Congenital adrenal hyperplasia: a lifelong disorder ». *Horm. Res.* 2007. Vol. 68 Suppl 5, p. 84-89. >
- [19] HOLMES-WALKER D. J., CONWAY G. S., HONOUR J. W., RUMSBY G., JACOBS H. S. « Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. septembre 1995. Vol. 43, n°3, p. 291-296.
- [20] JAÄ SKELAÄ NEN J., HIPPELAÄ NEN M., KIEKARA O., VOUTILAINEN R. « Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency ». *Acta Obstet Gynecol Scand.* août 2000. Vol. 79, n°8, p. 687-692.

- [21] ZHOU R., BIRD I. M., DUMESIC D. A., ABBOTT D. H. « Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, n°12, p. 6630-6637.
- [22] STIKKELBROECK N. M. M. L., HERMUS A. R. M. M., BRAAT D. D. M., OTTEN B. J. « Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *Obstet Gynecol Surv* 2003. Vol. 58, n°4, p. 275-284.
- [23] OGILVIE C. M., CROUCH N. S., RUMSBY G., CREIGHTON S. M., LIAO L.-M., CONWAY G. S. « Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues ». *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2006. Vol. 64, n°1, p. 2-11.
- [24] SCIANNAMBLO M., RUSSO G., CUCCATO D., CHIUMELLO G., MORA S. « Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21- hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, n°11, p. 4453-4458.
- [25] BACHELOT A., PLU-BUREAU G., THIBAUD E., LABORDE K., PINTO G., SAMARA D., NIHOUL-FÉKÉTÉ C., KUTTENN F., POLAK M., TOURAIN P. « Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *Horm. Res.* . 2007. Vol. 67, n°6, p. 268-276.
- [26] CORNEAN R. E., HINDMARSH P. C., BROOK C. G. « Obesity in 21-hydroxylase deficient patients ». *Arch. Dis. Child.* mars 1998. Vol. 78, n°3, p. 261-263.
- [27] FALHAMMAR H., FILIPSSON H., HOLMDAHL G., JANSON P.-O., NORDENSKJÖLD A., HAGENFELDT K., THORÉN M. « Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, n°1, p. 110-116
- [28] PIERRE BOUGNÈRES, CLAIRE BOUVATIER, LISE DURANTEAU. « Que deviennent les femmes à l'âge adulte? » *Médecine Clinique endocrinologie et diabète* . 2007. Vol. numéro spécial, p. 3034.
- [29] MURE P.Y., CHEIKHELARD A., MOURIQUAUD P. « Prise en charge chirurgicale de l'hyperplasie congénitale des surrénales chez la fille : génitoplasties féminisantes. » In : *Les anomalies gynécologiques en pédiatrie*. [s.l.] : doin, 2005.

- [30] MULAIKAL R. M., MIGEON C. J., ROCK J. A. « Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *N. Engl. J. Med.* r 1987. Vol. 316, n°4, p. 178-182.
- [31] BOUVATTIER C. « [Androgens and brain] ». *Arch Pediatr*. juin 2007. Vol. 14, n°6, p. 590- 592.
- [32] HINES, PHYLLIS SPEISER. *Hofstra North Shore LIJ School of Medecine, New York, Etats-Unis.*
- [33] FONDATION IPSEN. « Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen dans la série endocrinologie : “Origines multiples des différences sexuelles dans le cerveau. Les fonctions
- [34] DOREEN KIMURA. « *Cerveau d'homme, cerveau de femme?* » Odile Jacob.paris : [s.n.], 2001.
- [35] ZUCKER K.J. « Enfants avec troubles de l’identité sexuée : y-a-t'il une pratique meilleure?» *Neuro =psychiatrie de l'enfance et de l'adoescence*. 2008. Vol. 56, p. 350-357.
- [36] BUFFAT J. « Observations cliniques de l’effet du changement de climat hormonal au cours du changement de sexe dans le sens homme-femme et femme-homme. » *Rev. Europ. Sexol; Sexologies*. 2003. Vol. XII, n°45, p. 48-52.
- [37] MEYER-BAHLBURG. « Lignes de conduite pour le traitement des enfants ayant des troubles du développement du sexe. » *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adoescence*. 2008. Vol. 56, p. 339-344.

LE DEFICIT CONGENITAL EN 21 HYDROXYLASE SUIVI CHEZ LA FEMME ADULTE JEUNE : A PROPOS DE DEUX CAS CLINIQUES

RESUME

INTRODUCTION : Le but de cette étude était de décrire deux tableaux cliniques d'hyperplasie surrénalienne par blocage de 21 hydroxylase, identifier les difficultés du diagnostic et évaluer le pronostic de nos patientes et le retentissement sur leur fertilité.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Il s'agit d'une observation qui porte sur deux cas suivis au service de gynécologie et obstétrique de HALD.

OBSERVATION : Nous rapportons dans nos deux cas étudiés une infertilité primaire motivant leur première consultation gynécologique. Nos deux cas présentaient des notions d'irrégularité du cycle et une d'entre elles souffrait d'hirsutisme. L'échographie abdomino pelvienne a conclu à un syndrome d'ovaire polykystique chez nos deux patientes. Après dosage hormonaux, un traitement de stimulation ovarienne à la FSH a été proposé aux deux patientes. Un dosage de la 17 OH progestérone a enfin permis de poser le diagnostic d'hyperplasie surrénalienne par bloc 21 hydroxylase.

CONCLUSION : L'hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 21 hydroxylase est la plus fréquente des hyperplasies congénitales des surrénales. L'introduction des traitements corticoïdes il y a un peu plus d'un demi siècle a évidemment transformé le devenir des patientes. Cependant, même aujourd'hui l'hyperplasie congénitale des surrénales reste une maladie difficile à prendre en charge chez la femme. L'évolution n'est pas toujours facile, dès lors que l'on se penche sur la vie de femme adulte, sous l'angle psychologique, sentimental et sexuel. De nombreuses patientes restent profondément atteintes. L'objectif de la prise en charge est orienté par le souci que la patiente puisse bénéficier d'une prise en charge optimale des complications de l'hyperandrogénie et éventuellement mener à bien une grossesse.

Mots clé : hyperplasie congénitale des surrénales, déficit en 21 hydroxylase, hyperandrogénie,