

Prévalence du bloc enzymatique en 21 hydroxylase chez les patientes hirsutes

S.El Khadir; N.Belmahi ; H.SALHI ; H. El Ouahabi.

Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Nutrition. CHU Hassan II. Fès. Maroc

INTRODUCTION

Les hyperplasies congénitales des surrénales par déficit en 21-hydroxylase sont des pathologies génétiques de transmission autosomique récessive qui se définissent par un déficit en cortisol et en aldostérone plus ou moins marqué, associé à une augmentation de la production des androgènes surrénaliens. On distingue deux formes : la forme classique, à révélation néonatale, et la forme non classique aussi appelée à révélation tardive.

OBJECTIFS

déterminer la prévalence du bloc enzymatique en 21-hydroxylase chez les patientes ayant un hirsutisme, ainsi que les particularités cliniques et para-cliniques qu'elles présentent

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 100 patientes hospitalisées dans notre service pour exploration d'un hirsutisme, chez qui on a cherché le bloc enzymatique en 21-hydroxylase.

RESULTATS

Sur 100 dossiers exploités, 7 patientes avaient un bloc enzymatique en 21 hydroxylase (soit 7%), dont l'âge moyen était de 33.7 ans. Deux patientes (soit 28.5%) avaient un ATCD de mort néo-natale dans la fratrie, avec une notion d'infertilité primaire chez deux autres patientes. L'hirsutisme était modéré à sévère chez toutes les patientes avec un score de Ferriman et Galloway variait entre 10 et 22. Une seule malade présentait des signes d'hyper androgénie majeurs à type de Golfes frontaux et une hypertrophie clitoridienne.

Les explorations hormonales concluent à une testostéronémie élevée (> 0.6 ng/ml) chez 4 patientes (soit 57.14%), un 17 OHP après stimulation positif (> 10 ng/ml) chez toutes les patientes et une insuffisance surrénalienne a été retenue chez 5 patientes (soit 71.4%).

L'imagerie surrénalienne n'a été réalisée que chez deux patientes, revenue sans anomalies.

Sur le plan thérapeutique, toutes les patientes ont été traitées par l'Acétate de cyprotérone associé à l'Ethinil oestradiol, tandis que l'hydrocortisone à dose de 20 mg/jour a été instauré chez 6 patientes (soit 85.2%).

DISCUSSION

Le déficit partiel en 21-hydroxylase entraîne une insuffisance de la sécrétion de cortisol, une augmentation de la sécrétion d'ACTH responsable de l'hyperplasie surrénalienne, de l'accumulation du précurseur en amont du bloc enzymatique, la 17OHP, et d'une production excessive d'androgènes [1]. La prévalence de la maladie parmi les femmes hyperandrogéniques varie selon les études entre 1 et 10 %, notamment en fonction de l'origine géographique et/ou ethnique des patientes considérées [2]. Ce qui est compatible avec les données de notre série. Généralement, les patientes ayant un déficit partiel en 21-hydroxylase présentent des signes cliniques d'hyperandrogénie apparaissant durant la période péri-pubertaire. Parmi ces signes, l'hirsutisme représente la manifestation la plus fréquente ; il peut être associé à d'autres signes cutanés comme une acné ou une hyper séborrhée [3]. Ce qui est concordant avec nos résultats. Chez les patientes les plus jeunes, on peut également observer une pubarche ou une adrénarche prématurée, voire une puberté précoce iso- ou hétérosexuelle. Le diagnostic positif de déficit en 21-hydroxylase repose sur le dosage plasmatique de la 17OHP qui est un précurseur des androgènes surrénaliens, son excès de production est directement responsable d'une hypersécrétion d'androgènes.

En effet, l'élévation franche de la 17OHP, jusqu'à un taux supérieur à 10 ng/ml 60 minutes après stimulation par l'ACTH, qui affirme le diagnostic. La sécrétion surrénalienne de testostérone reste peu importante et la majeure partie de la testostérone circulante provient, comme chez la femme normale, de la conversion périphérique de la delta 4-androstènedione. La concentration plasmatique de testostérone, habituellement également élevée, peut être normale [4]. En ce qui concerne la fonction glucocorticoïde, les taux plasmatiques de base du cortisol se situent dans les valeurs normales, mais la réponse à la stimulation par l'ACTH est en revanche est significativement inférieure à la normale [4]. Les mutations modérées sont associées à la forme non sévère de la maladie. Il s'agit de mutations ponctuelles (V281L, la plus fréquente, P30L et P453S, promoteur) [5]. En cas de désir de grossesse, le traitement par hydrocortisone à dose de 15 à 20 mg/jr ou dexaméthasone permet de limiter la production surrénalienne d'androgènes et de progestérone et améliore les chances de grossesse spontanée tout en minimisant le risque de fausse-couche spontanée précoce. En cas de persistance d'une dysovulation malgré le traitement par hydrocortisone, un traitement par citrate de clomifène peut être proposé [6]. Le traitement antiandrogénique par l'acétate cyprotérone (Androcur®) est largement plus efficace en cas d'hirsutisme. L'exploration familiale repose sur la réalisation de dosages hormonaux de base après administration de Synacthène®(17OHP et 21-DF), complétée par l'étude moléculaire du gène *CYP21B*. Elle permet de distinguer au sein des membres de la famille les homozygotes vrais et les hétérozygotes composites qui présentent deux mutations identiques à celles du cas-index [3].

CONCLUSION

Le dépistage du bloc enzymatique en 21-hydroxylase est systématique chez toutes les hirsutes. L'identification de cette maladie, longtemps mal connue, a bénéficié des progrès successifs des techniques biochimiques de dosages et de la biologie moléculaire. Toutes les patientes ayant une forme non classique doivent bénéficier d'un conseil génétique, ainsi qu'un suivi endocrinien et gynécologique afin d'équilibrer au mieux leur fonction ovarienne.

REFERENCES

- 1 - New M.I., Dupont B., Pollack M.S., Levin L.S. An update of congenital adrenal hyperplasia *Rec. Prog. Horm. Res.* 1981 ; 37 : 105-181
- 2 - Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P., Piazza A., Kastelan A., New M.I. High frequency of non classical steroid 21-hydroxylase deficiency *Am. J. Hum. Genet.* 1985 ; 37 : 650-667
- 3- M.-B. Galand-Portier, F. Kuttenn. Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par déficit partiel en 21-hydroxylase. Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France
- 4- Kuttenn F., Couillin P., Girard F., Billaud L., Vincens M., Boucekkine C., et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism *N. Engl. J. Med.* 1985 ; 313 : 224-231.
- 5- Deneux C., Tardy V., Dib A., Mornet E., Billaud L., Charron D., et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 ; 86 : 207-213.
- 6- G. Robin, C. Decanter, H. Baffet, S. Cateau-Jonard, D. Dewailly. Déficiences en 21-hydroxylase et infertilité féminine: de la physiopathologie à la prise en charge chirurgicale. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* Vol 42 - N° 6. P. 422-428 - juin 2014.