

Ministère de L'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

**Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022 N°**

TITRE

**Suivi d'un cas de Bloc en 21-Hydroxylase dans
le Service de Médecine et d'Endocrinologie de
l'Hôpital du Mali**

MÉMOIRE

Présenté et soutenu le 19/01/22 devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
de Bamako

Par Docteur Sèmèvo Mensanh ATTIKLEME

**Pour obtenir Diplôme d'Etude spécialisée en Endocrinologie -Maladies
Métaboliques et Nutrition
(Diplôme d'Etat)**

JURY

Présidente : Pr SIDIBE Assa TRAORE

Directeur : Pr DJROLLO François

SEIGLES ET ABREVIATIONS

AMH: Hormone antimüllérienne

ACTH: Adreno- Corticotropin Hormone

ADN: Acide désoxyribonucléique

CLIP: Corticotropin- Like intermediate Lobe peptide

CYP21: Gène de la 21 hydroxylase

CYP17: Gène de la 17 α hydroxylase

DAX1: Récepteur nucléaire codé par le gène NROB1

NROB1 : sous-famille des Récepteurs nucléaires O membre du groupe B1

DOC: Désoxy-corticostérone

DHEA-S : Dihydroépiandrostérone-sulfate

DHH: Desert hedgehog homolog

DHT: Dihydro-testostérone

DMRT1: Doublesex And Mab-3 Related Transcription Factor 1

HCS: Hyperplasie congénitale des surrénales

21-OH: 21 hydroxylase

17OHP:17 Hydroxy progestérone

T: Testostérone

3 β -HSD :3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase

OGE: Organes génitaux externes

OGI: Organes génitaux internes

SOX9: SRY-box-9

SRY: Sex determining region Y

SF1: Stéroïdogenic Factor 1

WnT4: WnT Family member 4

WT1: Wilm's Tumor 1

Dédicaces

Je rends grâce à Dieu :

Le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux qui a fait que je sois de ce monde et qui m'a apporté un soutien sans faille et le courage nécessaire pour me permettre de mener à bien mes quotidiens.

Je dédie ce modeste travail

A mon épouse DOUNA Immaculée Mondoukpè Juféline c'est ton travail.

Ta facilité à comprendre les autres, fait de toi un femme aimable et admirable, Je te remercie pour ton soutien moral, matériel et ton amour, que Dieu nous donne longévité, santé et nous unisse davantage. **Je t'aime.**

A mon père Kossivi-Pierre ATTIKLEME

Trouve dans ce travail qui est aussi le tien, le témoignage de mon amour et de mon infinie reconnaissance. Ton amour bienveillant, ton dévouement, ta rigueur et ta persévérance m'ont assuré une éducation fondée sur la probité, l'intégrité, la dignité.

Tu as toujours souhaité pour tes enfants, les meilleures études et les meilleures conditions de vie.

Que Dieu te le rende au centuple.

A ma mère Joséphine BAGBONON

Tu es le prototype même de la femme africaine, celle qui accepte de tout donner dans son foyer pour le bonheur de ses enfants. Tu n'as ménagé aucun effort pour le bien être, le confort et la réussite de tes enfants; infatigable et compréhensive, tu as toujours été présente lors de mes moments de peine et de joie. Ce modeste travail ne suffit certes pas à effacer tant de souffrances endurées ; mais j'espère qu'il te donnera réconfort et fierté. Trouve ici l'expression de mon amour et sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

A ma Belle-mère Félicienne HOUDE Epouse DOUNA

Ce travail est aussi le tien. Que Dieu te préserve plus longtemps à nos côtés. Reçois ici toute ma modestie et mon attachement indéfectible.

A mes Frères et Sœurs

Charles ; Igor ; Judith; Olivier

Puisse Dieu l'Éternel des Armées renforcer les liens sacrés qui nous unissent, ce travail est le résultat de votre précieux soutien. Il est un devoir pour nous dans l'honneur, la dignité, et le respect d'être à la hauteur de nos admirables parents.

Que ce travail soit légal de mon amour et de mon affection indéfectible, qu'il puisse vous encourager à vous entraider les uns les autres pour consolider l'unité familiale Indispensable.

A mes oncles et tantes

Merci pour les conseils et les soutiens puisse DIEU vous garder longtemps à nos côtés.

A mes neveux et nièces: Osiane, Hans, Précieux, Christ, Wilhelmine, Leslie....., que ce travail vous serve de leçon et sachez que tant qu'on a la vie, il y a de l'espoir et que tout est possible par la grâce de Dieu.

A mes cousins et cousines

Vos encouragements sont été un grand apport pour moi.

A mes grands-parents

Feu Benjamin ATTIKLEME, Feu Clément BAGBONON et Feue Djègbéton Rosine ADOHOUANNON et Feue Koumassi Anastasia LOKOSSOU

Que Dieu fasse luire sa lumière sans déclin sur vous et vous accepte dans sa demeure éternelle.

Remerciements

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu dans la réalisation de ce travail. Ce travail est aussi le vôtre.

A tout le personnel de l'hôpital du Mali,

A tout le personnel du Service de Médecine de l'hôpital du Mali

A mes compagnons, amis (**Dr KONE Amadou**) et promotionnaires

J'ai été profondément touché par vos marques de sympathie, votre esprit de partage et votre amour pour le prochain. Puisse le tout puissant, vous combler de ses bénédictions. Vous pouvez croire à mon indéfectible amitié.

Sincères remerciements.

HOMMAGE AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENTE DU JURY

Professeur SIDIBE Assa TRAORE

- Professeur Titulaire en Endocrinologie Maladies Métaboliques à la FMOS.
- Ancien Chef du service d'Endocrinologie-diabétologie-Maladies Métaboliques de l'Hôpital du Mlai
- Coordinatrice pédagogique du DES d'Endocrinologie et du DU de diabétologie
- Présidente et Membre fondatrice des sociétés savantes: SOMED, SOMAPATH, SFADE.
- Membre de SFE, SFD
- Lauréate de la Meilleure Performance Educatrice à Alger.
- Women of Excellence de l'Ambassade des Etats -Unis d'Amérique
- Membre du collège des Sciences de la Santé (CSS) de l'Académie des sciences du Mali (ASM).
- Chevalier de l'Ordre National du Mali

Cher maître, vous nous avez marqué par votre rigueur scientifique, votre dévouement dans le travail, mais aussi, par vos nombreuses qualités humaines, votre humilité, votre modestie, votre attention à l'égard des autres et votre gentillesse qui fait de vous un modèle et une icône inoubliable.

Nous avons apprécié l'aide précieuse que vous avez apporté à la réalisation de ce document

Soyez assurée de notre estime et de notre admiration

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE Mémoire

Professeur DJROLO François

- Professeur titulaire d'Endocrinologie Maladies Métaboliques et Nutrition à la FSS de Cotonou
- Ancien Chef du service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques au CNHU/HKM de Cotonou
- Ancien Chef par intérim du service de Néphrologie et d'hémodialyse au CNHU-HKM de Cotonou
- Ancien Directeur du centre de dépistage, de suivi et de traitement ambulatoire des diabétiques de Cotonou
- Ancien directeur de l'INMES de Cotonou
- Vice doyen honoraire de l'UFR de Médecine à la FSS de Cotonou.

Cher maître,

Nous sommes très touchés par votre dynamisme et votre courage, vos critiques de tous les jours depuis nos études de médecine générale à ce jour. Vous nous avez toujours inculqué la rigueur dans le travail à travers le père et l'enseignant sage et la rigueur scientifique dont vous faites preuve partout où vous êtes. Vos apports et suggestions contribueront à améliorer la qualité de ce travail. Permettez- nous, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr SOW Djénéba SYLLA

- Cheffe du service Endocrinologie/Médecine de l'hôpital du Mali
- Maître assistante en Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition à la FMOS
- Premier médecin référent en diabétologie du CS Réf Commune I
- Consultante au CDC Atlanta
- Consultante à médecin du monde Belge
- Formateur des médecins référent dans la prise en charge du diabète dans les centres de santé.

Cher maître, Votre démarche diagnostique et vos connaissances scientifiques font de vous un maître incontesté. Encadreur, dévoué pour la cause de ses jeunes étudiants; bien plus qu'un maître, vous êtes pour nous une mère et un exemple à imiter.

Ce fut un véritable privilège pour nous de nous compter parmi vos étudiants.

En témoignage de notre reconnaissance, nous vous prions cher Maître d'accepter l'expression de notre sincère gratitude.

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne

Tableau 2 : Résultats des trois études sur fertilité et grossesses des patientes atteintes d'HCS-FNC

Liste des Figures

Figure 1: Le sinus uro-génital

Figure 2: Représentation schématique de l'embryologie de la différenciation sexuelle des OGI

Figure 3. Facteurs génétiques et hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle

Figure 4: Accolement des canaux de Müller

Figure 5: théorie classique: la lame vaginale est formée par les bulbes sino-vaginaux entoblastiques et le tubercule de Müller mésoblastique

Figure 6: Formation du vagin: théorie sinusale: la lame vaginale est entièrement formée par les bulbes sino-vaginaux.

Figure 7: Résumé du développement fœtal et embryonnaire

Fig. 8: Coupe histologique de la corticosurrénale

Fig. 9: Coupe histologique de la corticosurrénale et médullosurrénale

Fig. 10: Glandes surrénales: histologie et stéroïdogénèse

Fig. 11: Précurseur des Hormones stéroïdiennes

Fig. 12: Origines des Hormones corticosurrénaliennes

Fig. 13 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaux

Fig. 14 : Cinétique de la sécrétion surrénalienne de cortisol et de DHEAS de la conception à l'âge adulte. D'après White 2006 « ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls.

Fig. 15 : Régulation de la sécrétion des stéroïdes surrénaux

Figure 16: Affinité du récepteur des androgènes chez l'embryon

Figure 17: Déficit en 21OHD et conséquences sur la biosynthèse des hormones surrénales.

Figure 18 : Virilisation des organes génitaux externes chez la fille

Figure 19: Carte génique de la région du bras court du chromosome 6 centré sur la zone portant en CYP21 et son pseudogène.

Figure 20 : Schéma du stade indifférencié de l'appareil génital (environ 6 SA)

Figure 21: schéma représentant le développement génital de la fille (environ 16 SA)

Figure 22 Classification des anomalies de développement des OGE chez la fille selon PRADER

Figure 23 : photographie d'une petite fille présentant un déficit en 21 OH, à la maternité

Figure 24 : Risque de transmission d'une forme classique en fonction du génotype du couple

Fig 25 : Absence des gonades palpables

Fig 26 : Présence d'un petit orifice

Fig 27 : Ecographie abdomino-pelvienne du 9^e jour de vie

Fig 28 : Caryotype du Nouveau-né R.C.D

Fig 29 : Echographie pelvienne à 1an 8 mois

Fig 30 : Echographie abdominale à 1an 8 mois

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE: Généralités sur l'hyperplasie corticosurrénalienn1. RAPPELS

- 1.1 Historique de l'hyperplasie congénitale des surrénales
- 1.2 Rappels embryologiques.
 - 1.2.1 Etapes embryologiques de la différenciation sexuelle
 - 1.2.1.1 La différenciation sexuelle.
 - 1.2.1.2 Embryologie de l'appareil génital féminin.
 - 1.2.1.2.a Stades indifférenciés.
 - 1.2.1.2.b Différenciation sexuelle
 - 1.2.2 Rappels sur le développement de la glande surrénale
 - 1.3 Biosynthèse des hormones surrénaliennes
 - 1.3.1 Le cortex surrénalien: rappel histologique
 - 1.3.2 Stéroïdogénèse
 - 1.3.3 Régulation des synthèses surrénaliennes
 - 1.3.4 Evolution de la régulation des fonctions durant la vie foetale
 - 1.3.5 Rôle des androgènes dans la différenciation sexuelle
 - 1.4 Formes cliniques du déficit en 21-hydroxylase
 - 1.4.1 Epidémiologie
 - 1.4.2 Physiopathologie
 - 1.4.3 Formes cliniques
 - 1.4.3.1 Forme classique
 - 1.4.3.2 Formes non classiques
 - 1.4.4 Génétique moléculaire.
 - 1.4.4.1 Locus de la 21-hydroxylase.
 - 1.4.4.2 Lésions génétiques affectant CYP21
 - 1.4.4.3 Autres mutations¹⁰
 - 1.4.4.4 Corrélations génotype/phénotype
 - 1.5 Mécanismes physiopathologiques des anomalies du développement sexuel au cours de L'HCS chez la fille

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

2. Observation clinique du nouveau-né R.C.D

2.1 Histoire pédiatrique

3 DISCUSSION: Problématique de l'hyperplasie corticosurrénalienn chez la fille.

- 3.1 Conséquences du traitement hormonal non suivi.
 - 3.1.1 Devenir de l'activité gonadique
 - 3.1.2 Fertilité
 - 3.1.3 Impact sur l'os
 - 3.1.4 Impact sur la sexualité
- 3.2 Problèmes de la prise en charge des filles porteuses d'HCS.
 - 3.2.1 A la naissance: l'assignation du sexe.
 - 3.2.1.1 Terminologie des anomalies du développement sexuel
 - 3.2.1.2 Vécu des parents et devenir psychosexuel des enfants
 - 3.2.2 Petite enfance: la chirurgie de féminisation
 - 3.2.2.1 Point de vue classique
 - 3.2.2.2 La chirurgie aujourd'hui.
 - 3.2.2.3 Période pré-pubertaire et adolescence

CONCLUSION

ANNEXE- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

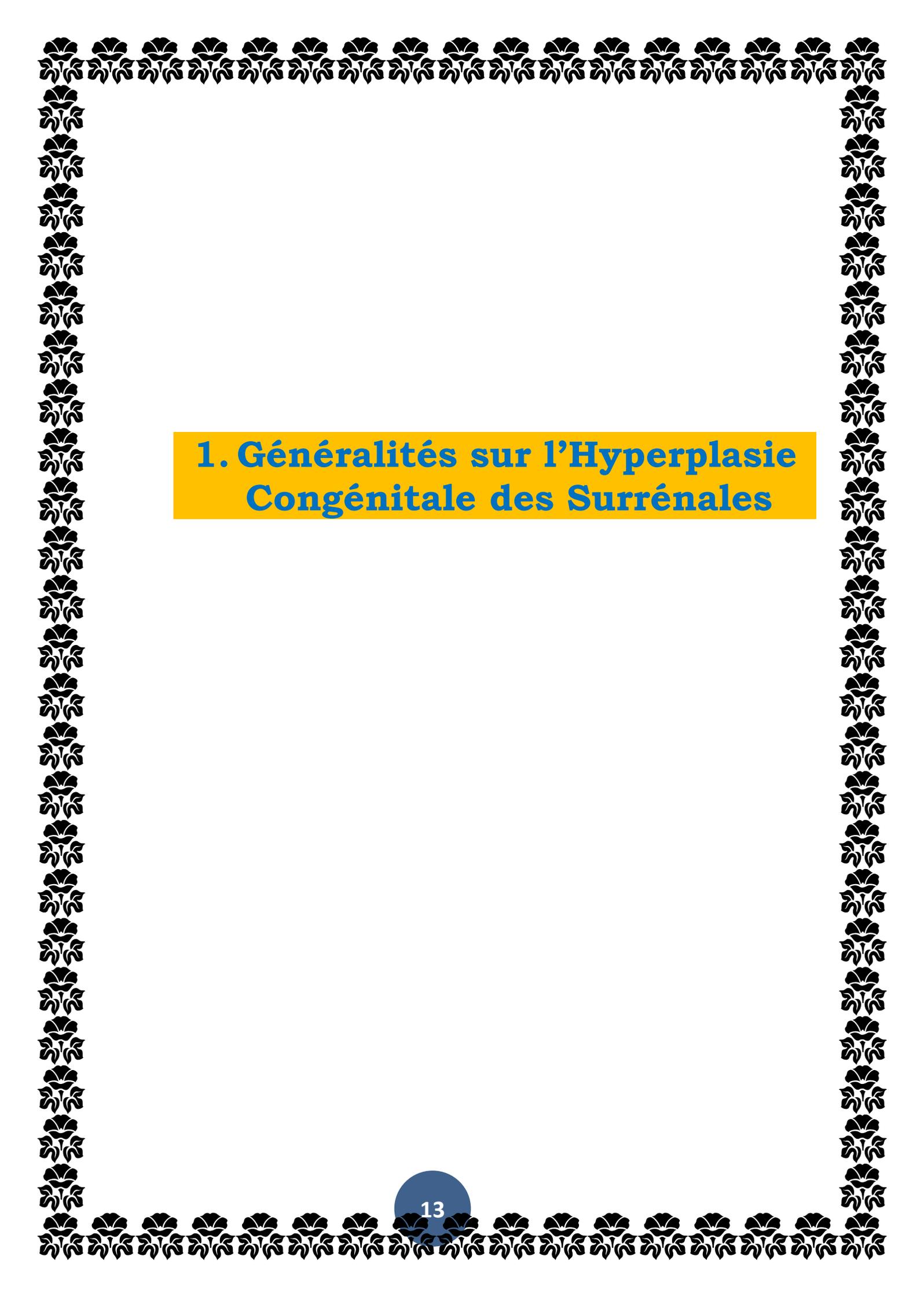
L'axe corticostrope du corps humain met en relation l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales, par l'intermédiaire de plusieurs hormones telles la corticolibérine (CRH), l'hormone corticotrope (ACTH), le cortisol et les androgènes. Les glandes surrénales interagissent avec les reins, par la production de l'aldostérone. Une atteinte congénitale, ou acquise, structurale ou fonctionnelle d'une des composantes de l'axe corticotrope met en péril la production des hormones glucocorticoïdes, minéralo-corticoïdes ou androgènes, menant à une insuffisance surrénale. Cette situation rare et insidieuse peut se présenter à tout âge. Elle constitue une urgence médicale: si elle n'est pas reconnue et prise en charge adéquatement, elle peut mener au décès.

Les causes d'insuffisance surrénaliennes sont multiples. On distingue les formes primaires qui concernent le développement ou le fonctionnement des glandes surrénales elles-mêmes et les causes secondaires, qui proviennent des troubles hypophysaires ou hypothalamiques. Plusieurs de ces causes, ont une étiologie génétique dont la plus connue est l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) se définissant par un déficit d'une des enzymes, entraînant, selon l'enzyme atteinte, un défaut de synthèse d'une ou de certaines hormones et parfois un excès de synthèse d'autres. Il s'agit d'une pathologie génétique de transmission autosomique récessive. Le bloc surrénalien le plus fréquent est celui par déficit en 21-hydroxylase dans 95% des cas sur la voie de synthèse de cortisol, parfois de l'aldostérone.

Le déficit en cortisol qui en résulte, entraîne une hypersécrétion d'ACTH et une hyperplasie du cortex surrénalien. Des métabolites androgéniques sont produits en amont du bloc.

Le dépistage néonatal est possible et la prise en charge précoce permet de prévenir les complications pouvant s'avérer délétère surtout pour le nouveau-né à court comme à long terme.

Ceci nous motive à élaborer le suivi clinique et thérapeutique d'un cas de déficit en 21-Hydroxylase diagnostiqué depuis ses 8 jours de vie jusqu'à ses 3 ans à l'hôpital du Mali.



1. Généralités sur l'Hyperplasie Congénitale des Surrénales

1. Généralités

1.1 Définitions

- **Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)** : groupe de troubles autosomiques récessifs héréditaires caractérisés par un déficit complet ou partiel d'une des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne et entraînant selon l'enzyme atteinte, un défaut de synthèse d'une ou de certaines hormones et parfois un excès de synthèse d'autres. [1]

Le **déficit en 21-hydroxylase constitue la principale cause d'HCS**

1.2. Rappels

1.2.1 Historique de l'hyperplasies Congénitales des Surrénales

La première description anatomo-pathologique d'un cas d'hyperplasie congénitale de la surrénale (HCS) remonte à 1865. [2]

Dans un mémoire intitulé « Apparences viriles chez une femme », le Docteur Luigi De Crecchio, Professeur d'Anatomie à Naples relate une observation complète et très détaillée d'un étonnant cas « d'hermaphrodisme ».

Observation complète car elle décrit l'histoire du patient (de la patiente...) depuis sa naissance jusqu'à sa mort. L'observation est très détaillée par les éléments que le compte-rendu d'autopsie apporte. Outre l'absence de testicules, la présence d'un hypospadias, d'un utérus et de trompes tous normaux, il est question de glandes surrénales hypertrophiées « d'un volume qui se rapproche beaucoup de celui des reins ». L'élément frappant de cette observation est la présence d'une prostate qui « ne présente aucune anomalie ». Ce mémoire et les commentaires apportés par son traducteur, le Professeur de Pietra Santa donnent également un aperçu des conceptions psychologiques et sociales de l'époque au sujet de « l'hermaphrodisme »; sujet qui passionne le 19e siècle et qui occupe une place de choix dans les nombreuses publications consacrées à l'ambiguïté sexuelle et au problème de la réassignation de sexe. C'est aussi à cette époque, dans les années

1870-1880, que la chirurgie permettant la reconstruction d'un corps sexué sans équivoque fait ses premiers pas avec le traitement chirurgical de l'hypospadias et de l'épispadias. (Dr Simon Duplay). Dans la deuxième moitié de 19e siècle, grâce au perfectionnement de la méthode anatomo-clinique inspirée par **Bichat**, puis instituée par **Laennec**, les « grands cliniciens » ont pu établir la description de la plupart des maladies. Addison [3] décrit, en **1855**, **la maladie bronzée** et la rattache à une destruction des glandes surrénales.

Il permet ainsi d'entrevoir le rôle de ces glandes dont la première description anatomique faite par **Eustachi** remonterait pourtant à **1543** ou plus antérieurement vers l'année **1510**, époque à laquelle **Léonard de Vinci** a représenté sur une planche de son atlas d'anatomie le dessin d'une surrénale. C'est à la même période que la démarche expérimentale et la physiologie deviennent parties intégrantes de la médecine.

Brown-Séguard [4] entreprend d'étudier la physiologie des surrénales. Il démontre en **1856** qu'elles sont indispensables à la vie. Ses recherches le conduisent à étendre le concept de « **sécrétion interne** » de son maître **Claude Bernard** aux « glandes sanguines ». Il définit, pour la première fois, la nature, le rôle et le fonctionnement des glandes internes ouvrant ainsi la voie à l'endocrinologie. **Le mot hormone est créée 1905** par **Starling** [5] à propos de la sécrétine et dans les décennies qui suivent un grand nombre d'hormones ont été reconnues.

Entre 1910 et 1912, **Apert et Gallais** [6] étudient la virilisation surrénalienne et le syndrome adréno-génital.

Dans les années **1920-1930**, les hormones sexuelles sont d'abord isolées puis synthétisées, hormones féminines puis hormones mâles. L'histoire des hormones surrénales ne commence qu'autour des années **1930**, avec les premiers extraits efficaces préparés par **Swingle et Pfiffner**.

Callow et Young [7] donnent en **1936** le nom de « stéroïdes » à ces substances toutes dérivées du cholestérol. Entre **1936 et 1954**, quatre groupes de chercheurs aux USA et en Europe isolent et identifient les stéroïdes à partir du cortex surrénalien. Pour mesurer l'ampleur de la tâche: citons quelques chiffres rapportés par **Reichstein: 20 000 bêtes donnent 1000 kilos de surrénales dont on extrait 26 grammes** de produits actifs de chacun 29 stéroïdes. **Kendall, Reischstein et Hench** obtiennent en **1950**, le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine pour leurs découvertes sur les hormones du cortex des glandes surrénales; leurs travaux aboutissent à l'isolement de la cortisone en 1950. **[7]** A partir de cette date, **Lawson Wilkins** et ses collaborateurs introduisent la cortisone comme traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales. **[8]** Leurs travaux, ceux de **Bongiovani, de Bartter et Albright**, entre autres, ont ouvert la voie à la compréhension physiopathologique de cette affection. **[9]** En **1956**, **Child** démontre qu'il s'agit d'une maladie héréditaire transmise selon un mode récessif autosomique. **[10]** **Decourt en 1957**, décrit l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) à révélation tardive. **[11]** Dans les années 60, l'étude de l'HCS apporte une contribution indiscutable à la description d'un concept fondamental de l'endocrinologie: celui de la boucle de rétrocontrôle. **[12]** En **1977**, **Dupont** montre la liaison génétique entre HCS et système HLA. **[13]**

En 1984, White construit une sonde ADNc pour le gène de la 21 hydroxylase. [14] Depuis la découverte du gène responsable du déficit enzymatique en 21 hydroxylase (CYP 21), les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'aborder la complexité des anomalies génétiques concernant cette pathologie. Citons parmi tous ces travaux, ceux de White [15], Morel et Tardy [16] ayant conduit à l'identification des mutations responsables et ainsi à définir les principales formes cliniques.

1.2.2 Rappels Embryologiques

1.2.2.1 Etapes embryonnaires de la différenciation sexuelle

1.2.2.1.1 La Différenciation sexuelle

Entre la détermination du caryotype et la réalisation du phénotype sexuel, se déroulent un certain nombre d'étapes qui conduisent à la présentation sexuelle externe et interne de l'individu (phénotypique) :

- ✓ Détermination gonadique,
- ✓ Organogenèse,
- ✓ Mise en place des sécrétions hormonales,
- ✓ Différenciation du tractus génital.

Chacune de ces étapes peut être le siège de dysfonctionnement aboutissant à une ambiguïté sexuelle. Le sexe génétique XX ou XY de l'embryon est établi lors de la fécondation. Il conditionne le sexe gonadique, c'est-à-dire l'orientation gonadique en testicule lorsque le sexe génétique est XY, et en

ovaire lorsqu'il est XX. Les gonades vont alors être le siège de sécrétions hormonales hautement spécifiques de chaque sexe gonadique:

✓ Hormone antimüllérienne (AMH)

✓ Testostérone, dans l'ordre de leurs interventions pour le testicule: ce sont les deux hormones clés de la différenciation chez le fœtus de sexe masculin.

✓ Œstrogènes pour l'ovaire. Cependant, la quantité d'œstrogènes est faible par rapport aux œstrogènes placentaires et maternels. 18

Les hormones de la différenciation sexuelle interviennent lors des périodes critiques des étapes successives de la différenciation sexuelle du tractus génital, principalement au cours des périodes fœtale, périnatale et pubertaire. Elles assurent, par ailleurs, les inductions ou répressions de structures primitivement communes aux deux sexes et enfin, elles sont chargées de réaliser le sexe phénotypique masculin ou féminin au niveau des organes-cibles des récepteurs spécifiques des stéroïdes sexuels. Une anomalie dans la production hormonale, in utero, peut donc induire des anomalies de développement du tractus génital.

1.2.2.1.2 Embryologie de l'appareil génital féminin

Deux éléments marquent le développement de l'appareil génital féminin :

✓ l'existence d'un stade indifférencié, quel que soit le sexe génétique, dès la fécondation jusqu'à la fin de la 6e semaine;

✓ les liaisons fortes et la simultanéité du développement des voies génitales avec celui de l'appareil urinaire à partir d'ébauches en partie communes.

1.2.2.1.2 a Stades Indifférenciés

❖ **Ebauche gonadique**

La gonade primitive apparaît au cours de la 5e semaine de développement.

Elle s'organise à partir de deux éléments:

✓le blastème gonadique, situé sur la face médio-ventrale de la crête

urogénitale est couvert de l'épithélium coelomique;

✓les cellules germinales primordiales, qui migrent depuis l'endoderme dorsal, à travers le mésentère, pour venir coloniser le blastème. Elles se transformeront en ovogonies dans l'ovaire et en spermatogonies dans le testicule. Jusqu'aux **42- 48e jours** de la gestation, le caractère mâle ou femelle de la gonade reste indéterminé.

❖ **Voies génitales indifférenciées**

Les voies génitales se développent à partir de deux systèmes de canaux pairs, de manière identique dans les deux sexes, de la 4e à la fin de la 7e semaine.

✚ **Les canaux méso néphrotiques de Wolff** collectent les tubes du mésonéphros. Ils bordent le bord antéro-externe du mésophros et s'ouvrent à leur partie caudale dans le cloaque au cours de la 5e semaine, à la partie moyenne de sa face postérieure.

✚ A la fin de la 5e semaine, la partie caudale des canaux émet un bourgeon, le diverticule urétéral, qui rejoint le métanéphros.

✚ Au cours de la 6e semaine, la partie distale des canaux de Wolff est incorporée à la paroi du cloaque.

✚ **Les canaux de Wolff** participent ainsi à la formation du sinus urogénital.

La 7^e semaine voit la séparation des abouchements des canaux de Wolff (génitaux) et urétéraux (urinaires).

✚ **Les canaux paramésonephrotiques de Müller** qui apparaissent plus tardivement, au cours de la 6^e semaine, sous forme d'une invagination longitudinale de l'épithélium coelomique au bord antéro-externe du mésonephros.

A la fin de la 6^e semaine, **les canaux de Müller** se sont enfoncés en profondeur dans le mésenchyme en descendant le long des canaux de Wolff. Leur extrémité caudale rejoint la ligne médiane, croise en avant les canaux de Wolff et vient rejoindre à leur niveau la face postérieure du **sinus urogénital**.

❖ **Le sinus urogénital**

Entre la 4^e et la 6^e semaine, le septum uro-rectal divise le cloaque en un sinus urogénital ventral et un canal ano-rectal dorsal.

Le sinus urogénital primitif est à l'origine de la vessie, de l'urètre pelvien et d'une expansion inférieure: **le sinus urogénital définitif**.

Durant la 8^e semaine de vie, la mise en place des canaux de Müller se termine. Deux zones sont alors définies: **la zone urinaire** au-dessus de l'abouchement des canaux de Wolff et **la zone génitale** en dessous.

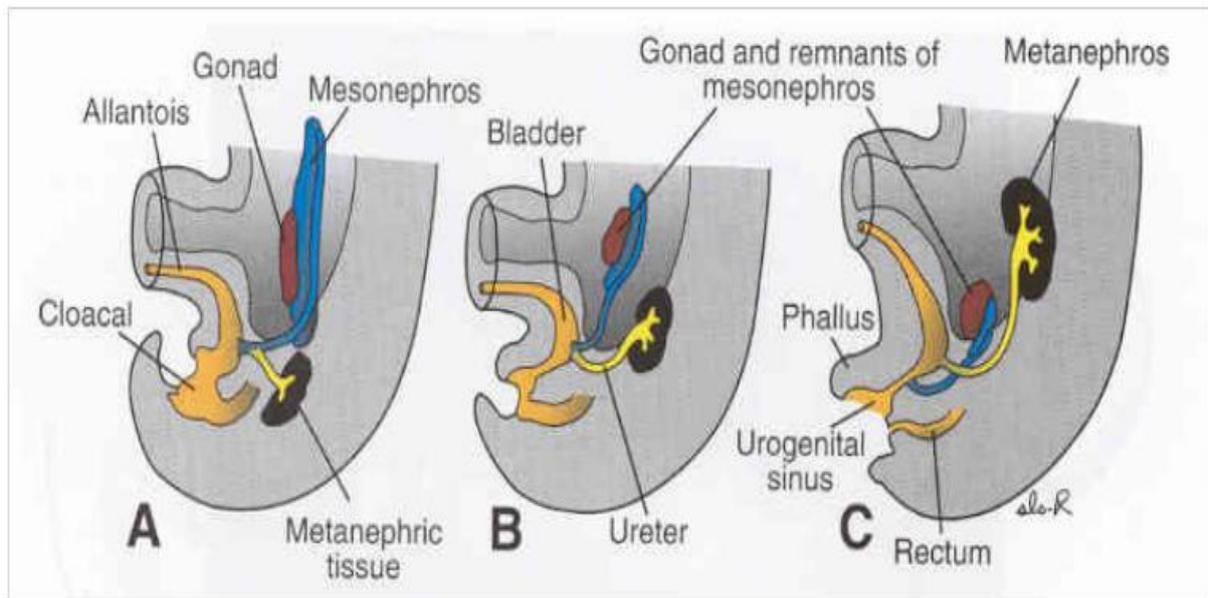


Figure 1: Le sinus uro-génital

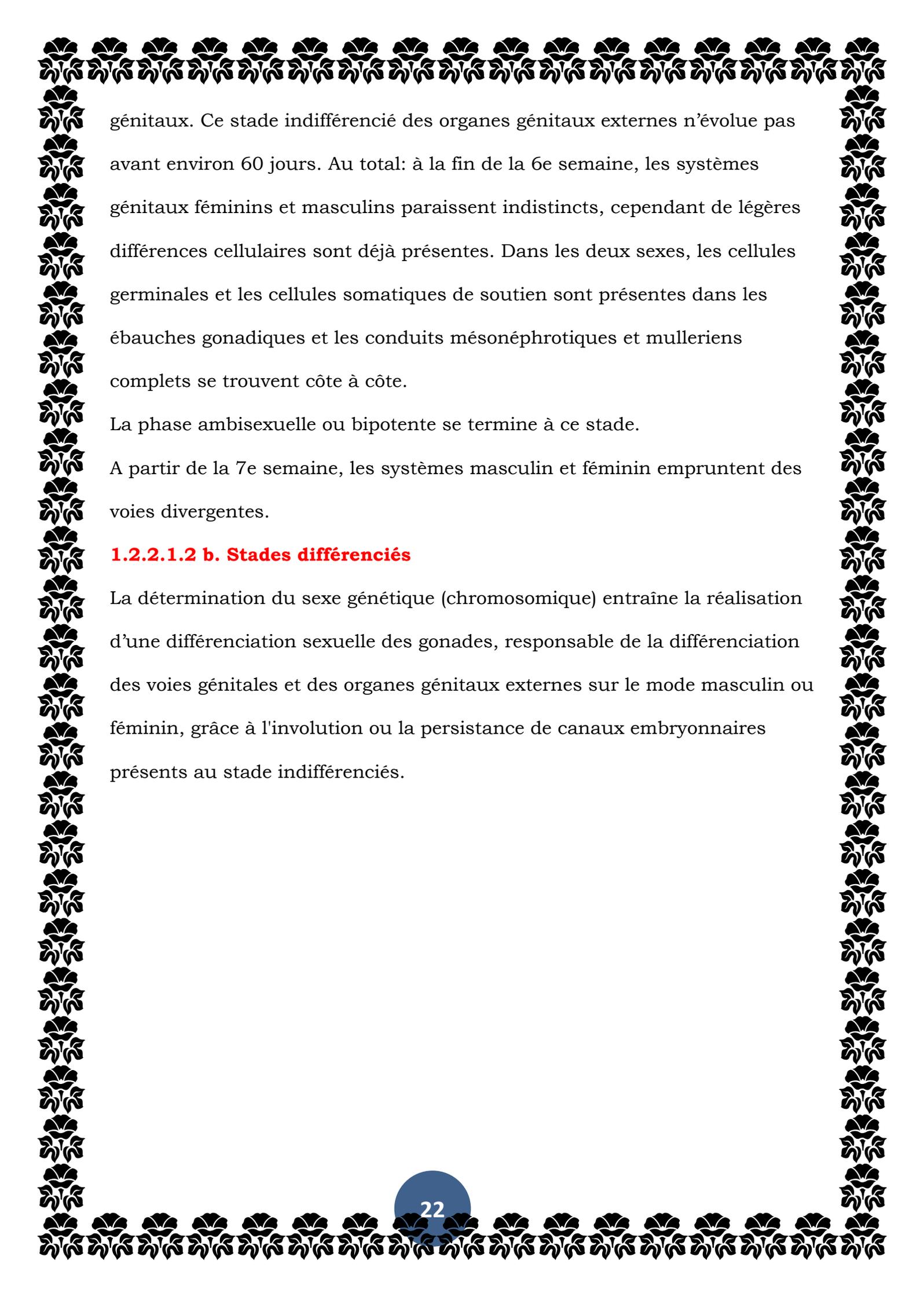
Le rôle des androgènes est discuté dans l'évolution du sinus urogénital dans le sexe féminin.

Les récepteurs aux androgènes sont observables dans le mésenchyme à la 8e semaine alors qu'ils apparaissent à la 9e semaine dans l'épithélium. [17]

En revanche, les récepteurs aux androgènes sont totalement absents à ce stade dans les dérivés mullériens. [18]

❖ **Organes génitaux externes**

Au cours de la 4e semaine, des cellules mésenchymateuses migrent autour de la membrane cloacale pour former les replis cloacaux; ceux-ci fusionnent en avant pour former le tubercule génital. Après l'individualisation des membranes urogénitales et anales, à la fin de la 6e semaine, les replis cloacaux sont séparés en replis génitaux, en avant et replis anaux, en arrière. Parallèlement, une seconde poussée mésenchymateuse, soulève de nouvelles saillies en dehors des replis génitaux formant les bourrelets

A decorative border consisting of a repeating pattern of stylized black flowers with five petals, arranged in a continuous line around the perimeter of the page.

génitaux. Ce stade indifférencié des organes génitaux externes n'évolue pas avant environ 60 jours. Au total: à la fin de la 6e semaine, les systèmes génitaux féminins et masculins paraissent indistincts, cependant de légères différences cellulaires sont déjà présentes. Dans les deux sexes, les cellules germinales et les cellules somatiques de soutien sont présentes dans les ébauches gonadiques et les conduits mésonéphrotiques et mullériens complets se trouvent côte à côte.

La phase ambisexuelle ou bipotente se termine à ce stade.

A partir de la 7e semaine, les systèmes masculin et féminin empruntent des voies divergentes.

1.2.2.1.2 b. Stades différenciés

La détermination du sexe génétique (chromosomique) entraîne la réalisation d'une différenciation sexuelle des gonades, responsable de la différenciation des voies génitales et des organes génitaux externes sur le mode masculin ou féminin, grâce à l'involution ou la persistance de canaux embryonnaires présents au stade indifférenciés.

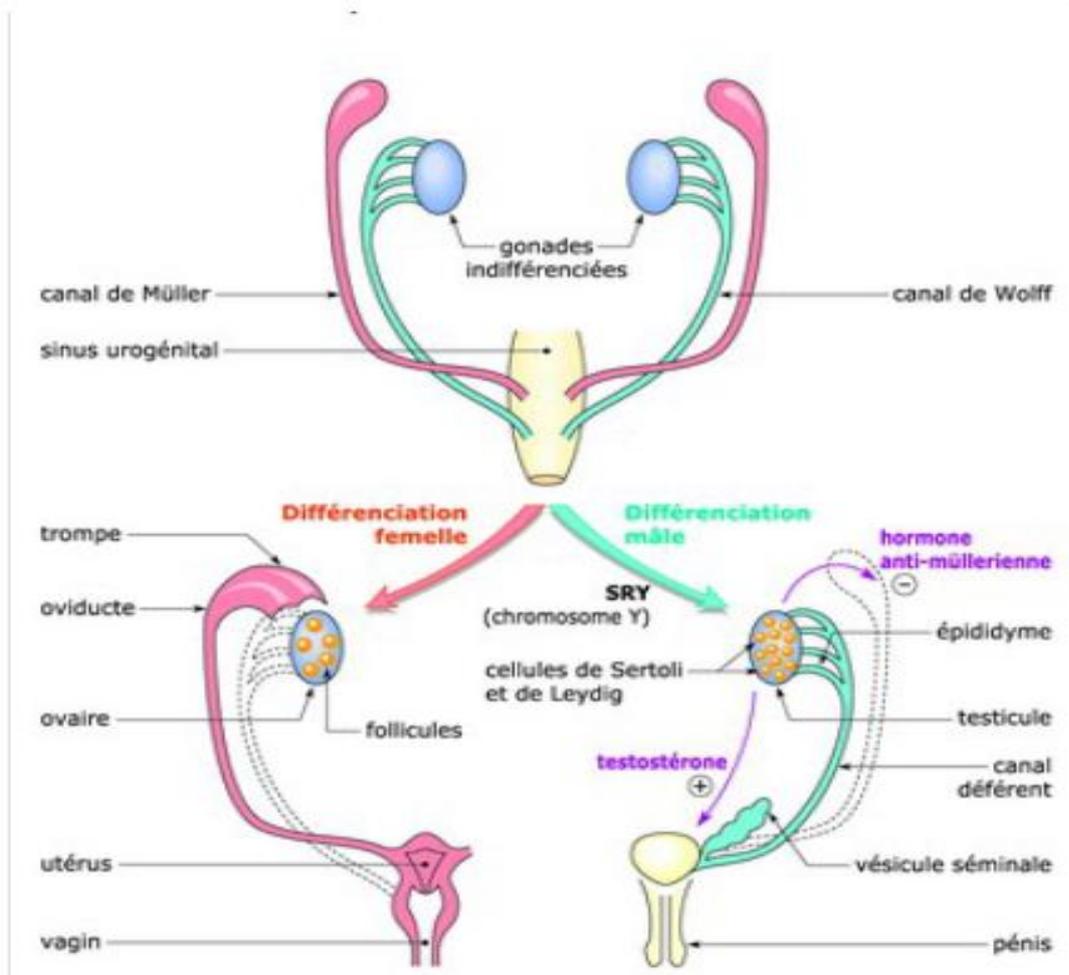
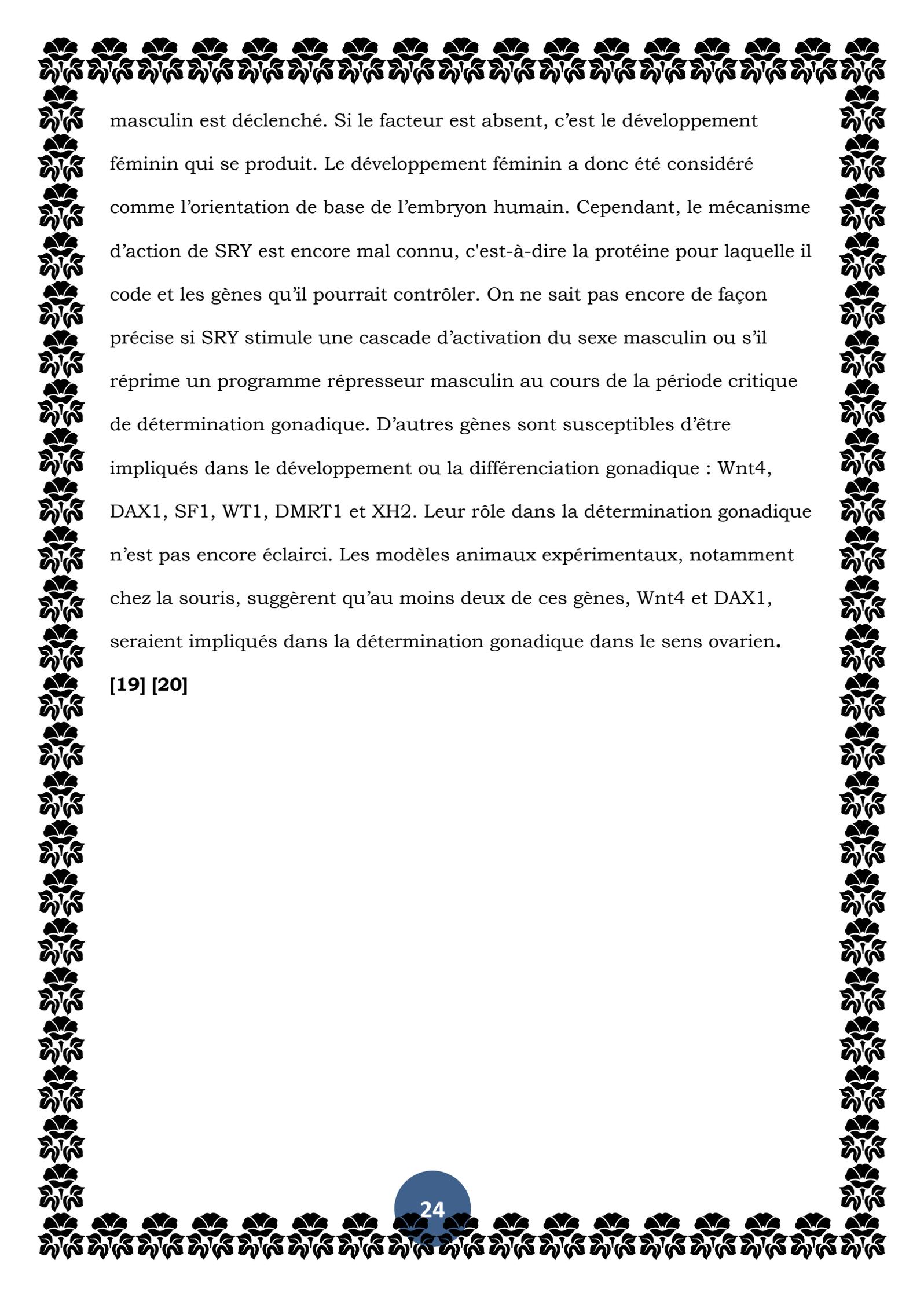


Figure 2: Représentation schématique de l'embryologie de la différenciation sexuelle des OGI

Il est classiquement admis que la présence d'un chromosome Y dans la formule chromosomique induit une différenciation masculine (involution des canaux de Müller, rôle de l'AMH) alors que l'évolution de l'appareil génital est féminine en l'absence d'Y (persistance des canaux de Müller et involution des canaux de Wolff). Un seul facteur déterminant sexuel chromosomique semble contrôler une cascade d'événements qui conduisent au développement masculin. Ce facteur de transcription, déterminant sexuel est encodé par le gène SRY. Lorsque ce facteur s'exprime dans les cellules somatiques de la gonade présomptive indifférenciée, le développement

A decorative border consisting of a repeating pattern of stylized black flowers or leaves, framing the text on all four sides.

masculin est déclenché. Si le facteur est absent, c'est le développement féminin qui se produit. Le développement féminin a donc été considéré comme l'orientation de base de l'embryon humain. Cependant, le mécanisme d'action de SRY est encore mal connu, c'est-à-dire la protéine pour laquelle il code et les gènes qu'il pourrait contrôler. On ne sait pas encore de façon précise si SRY stimule une cascade d'activation du sexe masculin ou s'il réprime un programme répresseur masculin au cours de la période critique de détermination gonadique. D'autres gènes sont susceptibles d'être impliqués dans le développement ou la différenciation gonadique : Wnt4, DAX1, SF1, WT1, DMRT1 et XH2. Leur rôle dans la détermination gonadique n'est pas encore éclairci. Les modèles animaux expérimentaux, notamment chez la souris, suggèrent qu'au moins deux de ces gènes, Wnt4 et DAX1, seraient impliqués dans la détermination gonadique dans le sens ovarien.

[19] [20]

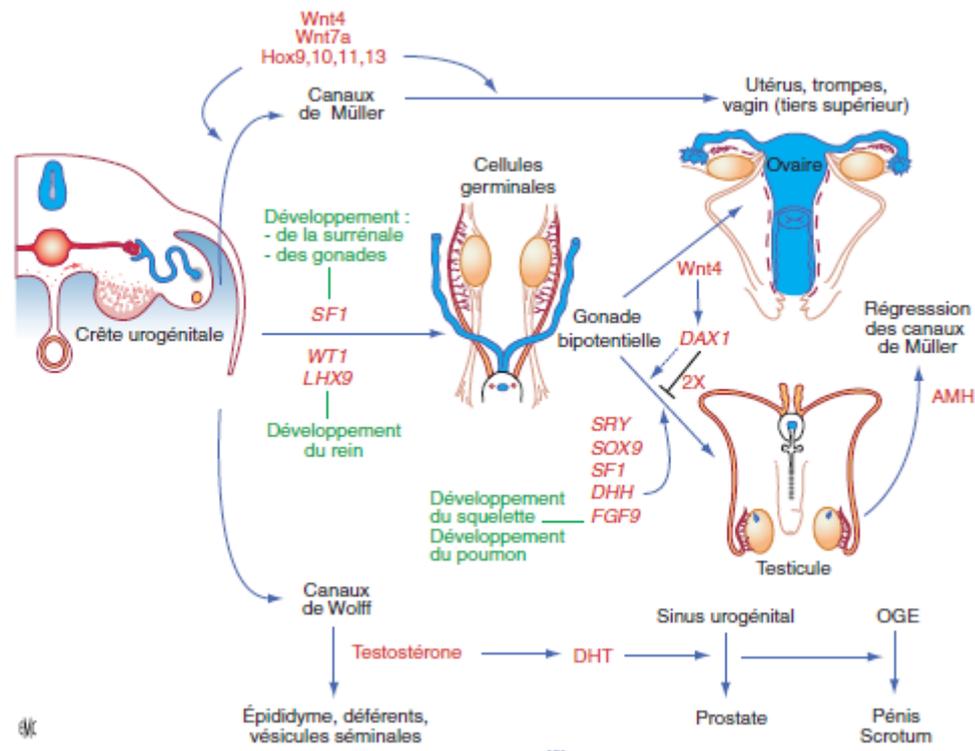


Figure 3. Facteurs génétiques et hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle [62]. OGE : organes génitaux externes ; AMH : hormone antimullérienne;DHT : dihydrotestostérone.

Quoiqu'il en soit, la modélisation ne peut être finalisée à ce jour mais la différenciation de la gonade en ovaire ne peut être considérée comme un simple processus par défaut en l'absence de SRY. Par ailleurs, bien que l'ovaire foetal ne synthétise pas de novo des stéroïdes avant que la folliculogénèse ne s'y produise, durant la seconde moitié de la grossesse, une conversion de la testostérone en estradiol est possible peu après la différenciation gonadique [21] Le rôle de cette conversion reste hypothétique au regard des niveaux élevés d'estradiol en provenance du compartiment maternel. Dans ce domaine, les modèles animaux expérimentaux ont démontré, chez la souris, le rôle important joué par les stéroïdes et les récepteurs hormonaux dans la genèse des gonades femelles.

➤ **Différenciation de l'ovaire**

Alors que le déterminisme de la différenciation sexuelle gonadique survient en même temps dans les deux sexes, la différenciation ovarienne n'est marquée par une traduction morphologique qu'au cours de la 8e semaine, plus tardivement que celle du testicule.

D'après les études histologiques [19], c'est seulement vers la 11e- 12e semaine qu'un nombre significatif de cellules germinales entre en prophase méiotique pour devenir les « ovocytes ». Vers la 20e semaine, les ovocytes s'entourent d'une seule rangée de cellules de la granulosa pour former les follicules primordiaux donnant ainsi à l'ovaire son aspect morphologique typique.

➤ **Différenciation sexuelle du tractus génital**

Depuis les travaux d'Alfred Jost datant de 1950, on sait que la différenciation sexuelle du tractus génital dépend essentiellement de facteurs hormonaux. Chez l'embryon masculin, lorsque les cellules pré-sertoliennes entament leur différenciation morphologique en réponse à SRY, elles commencent à sécréter l'hormone antimüllérienne. L'expression de cette hormone débute aux environs de la 8e semaine et provoque une régression rapide des canaux de Müller entre la 8e et la 10e semaine. Dans le même temps, les cellules de Leydig se différencient. Elles produisent la testostérone qui assure la survie des conduits mésonéphrotiques, nécessaire au développement du tractus reproducteur masculin et qui, ultérieurement, va jouer un rôle important dans le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. En l'absence de testostérone et d'AMH, l'évolution des voies génitales se fait vers le sens féminin. Les structures méso néphrotiques

disparaissent rapidement, à l'exception de quelques vestiges. Deux résidus s'observent dans le méso de l'ovaire, l'époöphoron et le paraoöphoron, et un groupe de minuscules résidus sont éparpillés près du vagin, les kystes de Gartner. Les canaux müllériens, quant à eux, se développent. Les parties céphaliques non accolées des canaux de Müller forment les trompes. Leurs extrémités ouvertes dans la cavité cœlomique deviennent l'ostium tubaire et le pavillon. Les parties accolées des canaux de Müller forment l'utérus et contribuent probablement à former la partie supérieure du vagin.

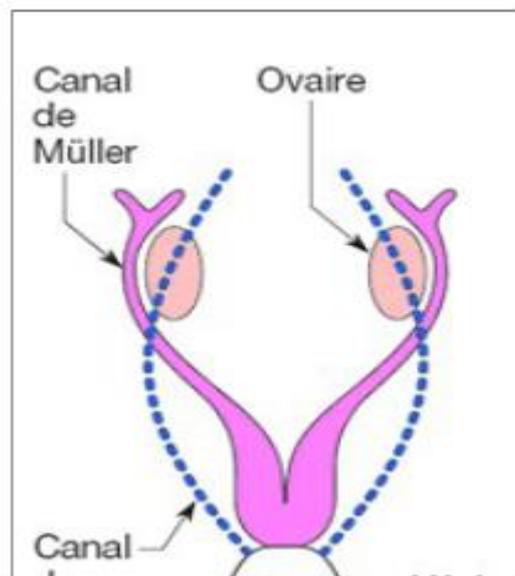


Figure 4: Accolement des canaux de Müller

L'organogenèse du vagin est encore mal comprise et elle fait l'objet de controverses avec différentes théories: origine müllérienne, origine sinusale, origine wolffienne, origine mixte. La théorie « classique », [22] [23] [24] mixte, propose une double origine sinusale et müllérienne. La face postérieure du sinus urogénital donne deux évaginations pleines en regard de l'extrémité des canaux de Müller, les bulbes sino-vaginaux. Le tubercule de Müller, extrémité borgne des canaux de Müller au contact de la paroi dorsale du

sinus urogénital, s'épaissit. Les deux structures mésoblastiques et entoblastiques forment la plaque vaginale. Elle émet à sa partie supérieure une évagination circulaire entourant le pôle inférieur du canal utérin. La perméabilisation de la lame vaginale prolonge vers le bas la cavité de l'utérus et forme la cavité vaginale. Le vagin est séparé du sinus urogénital par l'hymen. Selon cette théorie, la partie supérieure du vagin (4/5 ou 2/3) est donc d'origine mésoblastique et la partie inférieure est d'origine entoblastique.

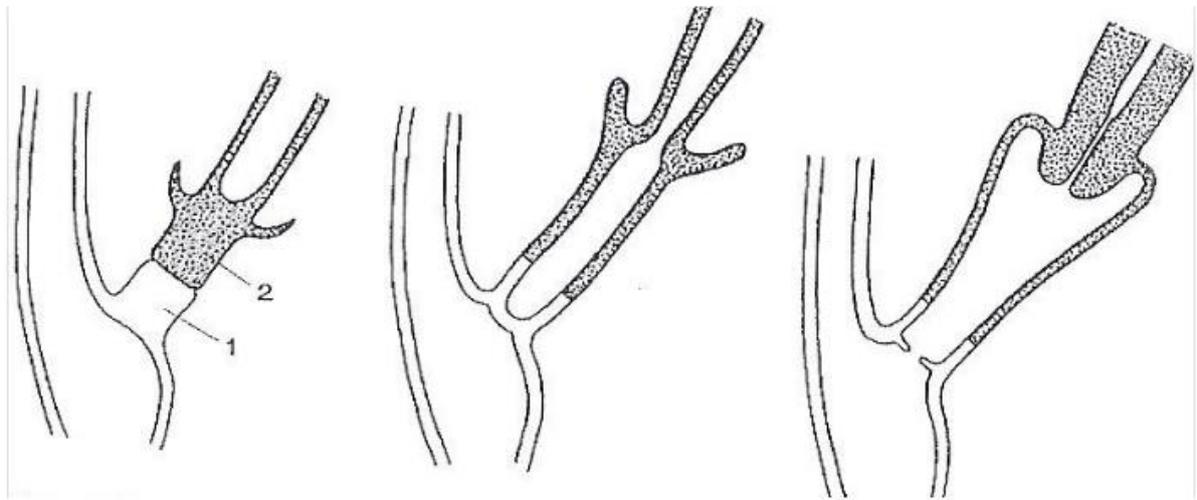


Figure 5: théorie classique: la lame vaginale est formée par les bulbes sino-vaginaux entoblastiques (1) et le tubercule de Müller mésoblastique (2)

Dans la théorie « sinusale » [25] [26] , la totalité du vagin est dérivée du sinus urogénital. La lame vaginale est ici formée uniquement par la fusion des bulbes sino-vaginaux; elle se développe en direction céphalique, refoulant la partie caudale de l'utérus.

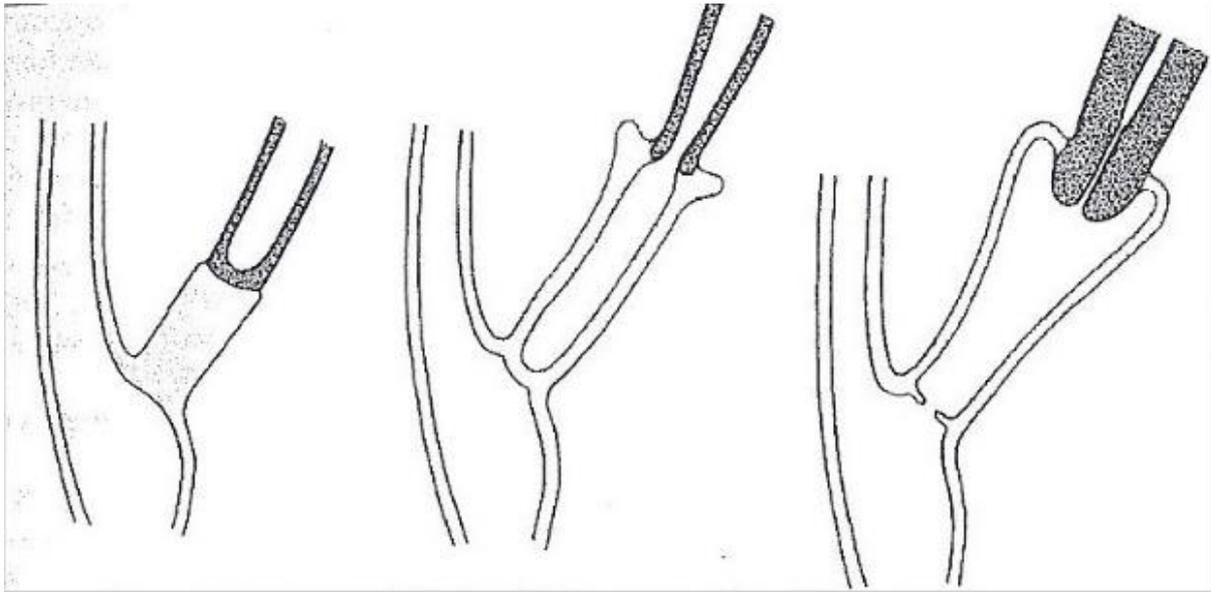


Figure 6: Formation du vagin: théorie sinusale: la lame vaginale est entièrement formée par les bulbes sino-vaginaux.

Enfin, certaines études, [19] « théorie wolfienne », suggèrent que la totalité du vagin prend son origine par une croissance vers le bas des conduits méso-néphrotiques et müllériens et que les bulbes sino-vaginaux sont en réalité des dérivés des segments les plus caudaux des conduits méso-néphrotiques. Selon ces études, le développement du vagin serait soumis à un contrôle négatif dépendant des androgènes de la part des conduits wolffiens.

Rôle des androgènes:

Il est important de noter ici, que l'embryon de sexe féminin possède comme l'embryon de sexe masculin tout le système de réceptivité aux androgènes: 5 α réductase et récepteurs sont à des taux identiques, au niveau des organes génitaux externes dans les deux sexes. Par contre, les récepteurs aux androgènes présents dans la paroi du sinus urogénital, les bulbes sino-vaginaux et les canaux de Wolff et de Müller ne sont plus observables après

la 14e semaine. Ce qui confirme que ces tissus et l'ébauche vaginale deviennent, après ce stade, insensibles aux androgènes.

➤ **Différenciation des organes génitaux externes féminins.**

L'aspect des organes génitaux externes (OGE) reste identique chez les embryons masculins et féminins jusqu'à la 12e semaine. La différenciation féminine des OGE s'effectue dans le courant du 3e mois (12 à 14 semaines). Le tubercule génital s'allonge modérément, puis régresse dès la 14e semaine et forme le clitoris. Plus tard, le sinus urogénital reste ouvert à l'extérieur formant le vestibule, au fond duquel s'ouvrent en avant l'urètre et en arrière le vagin. Les plis urogénitaux deviennent les petites lèvres entre la 23e et 24e semaine et les bourrelets génitaux forment les grandes lèvres après la 26e semaine. La différenciation féminine du sinus urogénital commence ainsi peu après le début de la folliculogénèse de l'ovaire foetal (18-19e semaine). On connaît encore peu de choses de l'embryologie moléculaire relative aux stades du développement des OGE qui conduisent à la formation du clitoris, des lèvres et du vestibule chez la petite fille. Il est admis classiquement que la différenciation féminine se ferait de manière passive en l'absence de dihydrotestostérone. Cependant, l'action initiatrice des stéroïdes de l'ovaire foetal sur le développement des OGE féminins est aussi supposée. Par ailleurs, des études récentes de foetus au 2e trimestre, révèlent qu'il n'y a pas de différence de répartition des récepteurs aux androgènes dans les OGE selon le sexe. En revanche, les récepteurs aux œstrogènes ne sont observés que chez les foetus féminins.

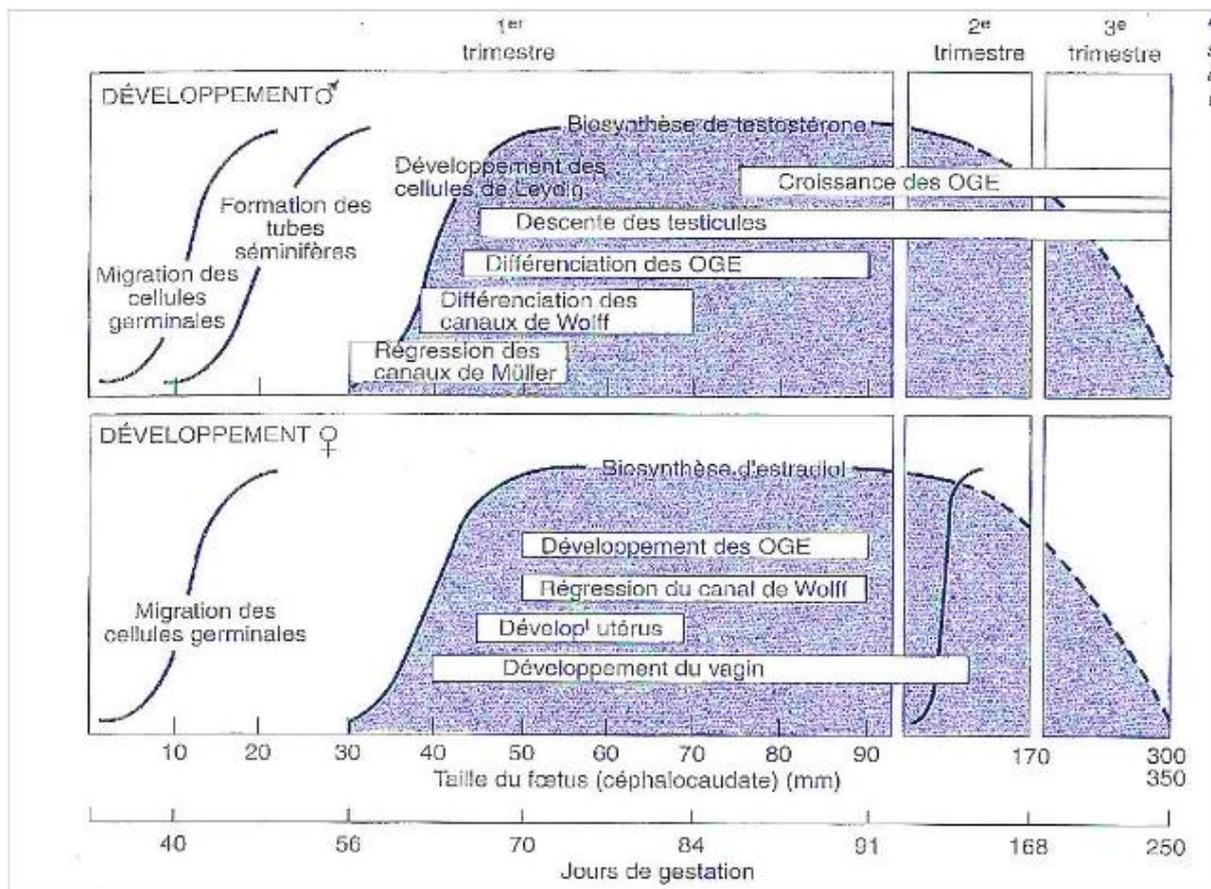


Figure 7: Résumé du développement fœtal et embryonnaire

1.2.3 Rappels sur le développement de glande surrénale

1.2.3.1 Développement embryologique des surrénales

La surrénale humaine a une double origine embryologique: mésoblastique et neuroectoblastique. La corticosurrénale est d'origine mésoblastique et sa formation est étroitement liée à celle de la gonade, les deux organes étant originaires d'une région commune du mésoderme intermédiaire, adjacente au rein en voie de développement. La séparation des ébauches surrénaliennes et gonadiques s'opère lorsque les cellules germinales primordiales pénètrent dans la région gonadique. Les premières cellules sont identifiables au niveau de l'épithélium cœlomique dès la 4^e semaine, sous forme d'un épaissement adjacent à la crête génitale.

A la 5e semaine, ces cellules prolifèrent et migrent à l'extrémité de la partie crâniale du mésonéphros, elles forment, de part et d'autre de l'aorte dorsale, une glande arrondie, constituée de grandes cellules. Entre la 5e et la 6e semaine, apparaissent en périphérie des cellules mésoblastiques plus petites qui se disposent autour du cortex fœtal pour former une couche plus superficielle. Ainsi, à partir de la 8e semaine, s'individualisent les deux zones de la corticosurrénale fœtale: le cortex permanent et le cortex fœtal. Des études ultrastructurales et biochimiques ont permis de mettre en évidence une troisième zone, appelée zone de transition. Elle s'individualise au cours du 2e trimestre, entre la zone permanente et la zone fœtale [27]. Cette zone, difficile à visualiser par l'étude histologique classique, a pu être individualisée d'un point de vue fonctionnel grâce à l'immunohistochimie. Les cellules de cette zone ont l'équipement nécessaire pour synthétiser du cortisol et seraient analogues aux cellules de la zone fasciculée de la surrénale adulte. Pendant les trois premiers mois de la vie embryonnaire, la surrénale subit une hypertrophie considérable, puis sa croissance continue tout au long de la grossesse. Alors que le cortex permanent et de transition se différencient, le cortex fœtal involue. Cette involution commence au 5e mois de la grossesse et se poursuit après la naissance; le cortex fœtal disparaît totalement un an après la naissance.

1.2.3.2.2 Fonctionnalité et rôle de la surrénale fœtale

Des études in vitro et in vivo ont montré que la surrénale fœtale est capable de produire des stéroïdes avant la 10^e semaine [28]. La production de DHEA-S débute vers la 8^e semaine. [29], elle est multipliée par 100 autour de la 12^e semaine. L'origine de cette sécrétion serait le cortex fœtal qui possède toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) [30]. La production de cortisol débute dès la 8-12^e semaine. Les cellules responsables de cette sécrétion ne sont pas connues. A partir du 2^e trimestre, sa production serait assurée par la zone de transition [31] [28] qui synthétiserait également les androgènes [28].

Différentes études sur la répartition des enzymes de la corticostéroïdogénèse dans les surrénales fœtales ont montré les résultats suivants [28] [31]. Le cortex permanent exprime toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la CYP17(P450 C17). Il est donc capable de synthétiser des minéralocorticoïdes, en particulier l'aldostérone. Cette zone serait l'équivalent de la zone glomérulée de l'adulte.

L'origine de ces trois zones de la corticosurrénale adulte est encore discutée. [30]. La médullosurrénale est d'origine neuroectoblastique. Elle dérive des cellules des crêtes neurales dorsolombaires qui migrent dans l'ébauche mésoblastique à partir de la 8^e semaine. Ces cellules se différencient en cellules chromaffines. La mise en place de ces cellules au cours du développement est peu connue. Le développement de la médullosurrénale se réalisera après la naissance et au cours de la première année.

1.2.4 Le cortex surrénalien : Rappels histologiques.

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 fenêtrés 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 sécrètent les hormones cortico-surrénaliennes. 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 cytotologique 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 sécrétée par les cellules de la zone glomérulée, alors que les glucocorticoïdes ainsi que les androgènes sont sécrétés 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).

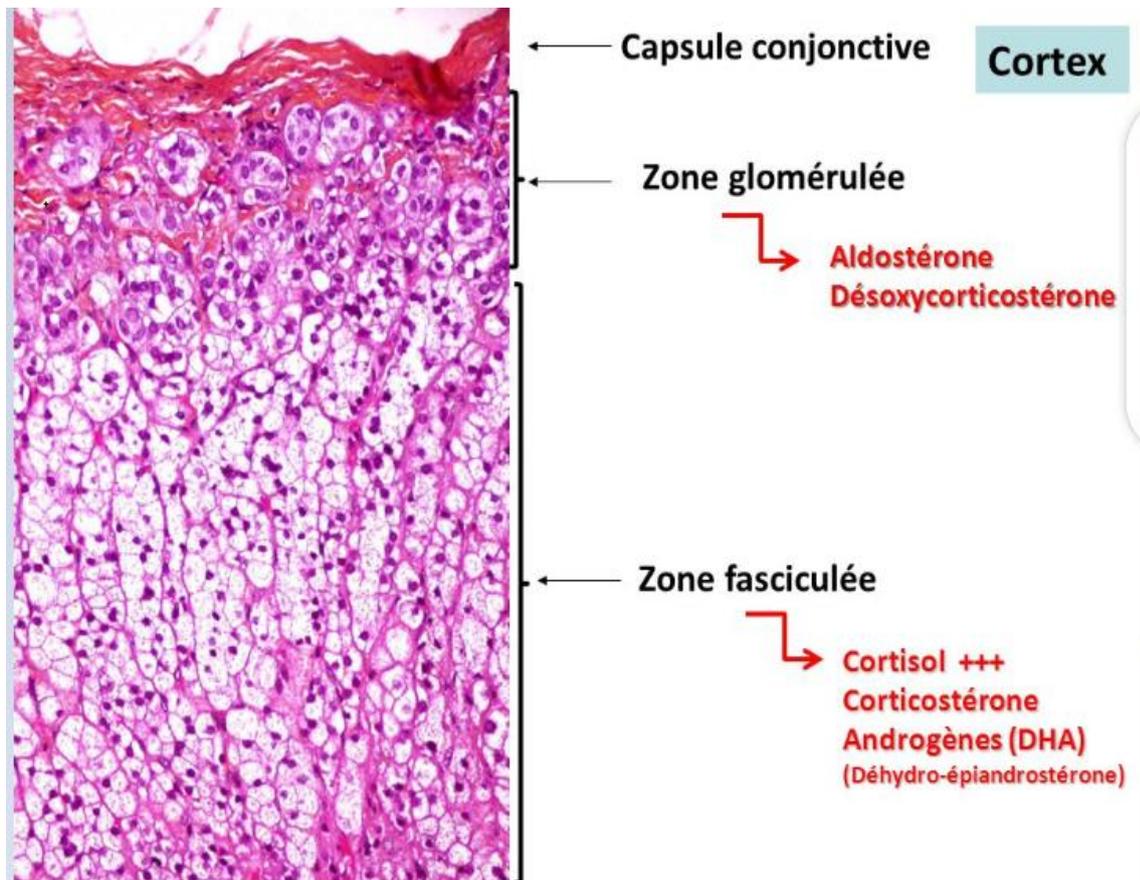
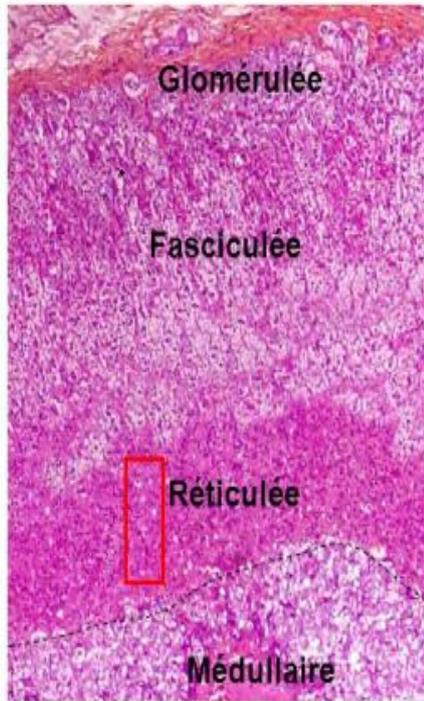


Fig. 8: Coupe histologique de la corticosurrénale

Cortex



Zone réticulée

→ Androgènes surrénaliens +++
Cortisol

Fig. 9: Coupe histologique de la corticosurrénale et médullosurrénale

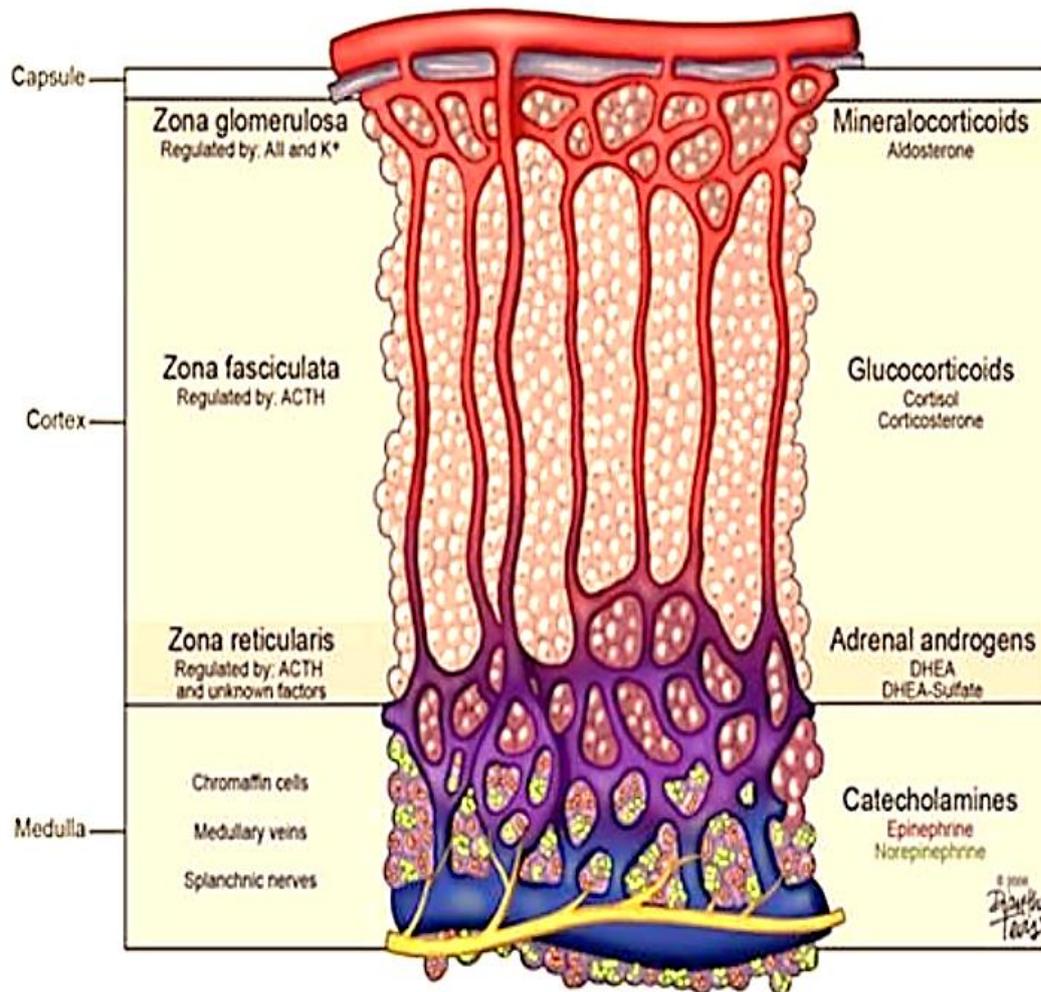


Fig. 10: Glandes surrénales: histologie et stéroïdogénèse

1.1.1. Rappels Physiologiques

1.1.1.1. Origine des Hormones Stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes dérivent toutes d'un seul précurseur: le Cholestérol qui a 3 sources de cholestérol

- ✓ Le LDL cholestérol distribue le cholestérol aux cellules à partir du foie et les glandes surrénales les captent pour la synthèse hormonale.
- ✓ Le cholestérol est stocké sous forme de réserves dans des gouttelettes lipidiques puis transporter dans la mitochondrie pour la synthèse des hormones stéroïdiennes.

- ✓ La Synthèse de novo à partir de l'Acétyl-CoA dans les cellules surrénaliennes pour synthétiser le cholestérol. Une fois dans la cellule, le cholestérol doit être mis à disposition du système enzymatique au niveau mitochondrial. Un transport mitochondrial est donc nécessaire grâce à la **protéine Star**.

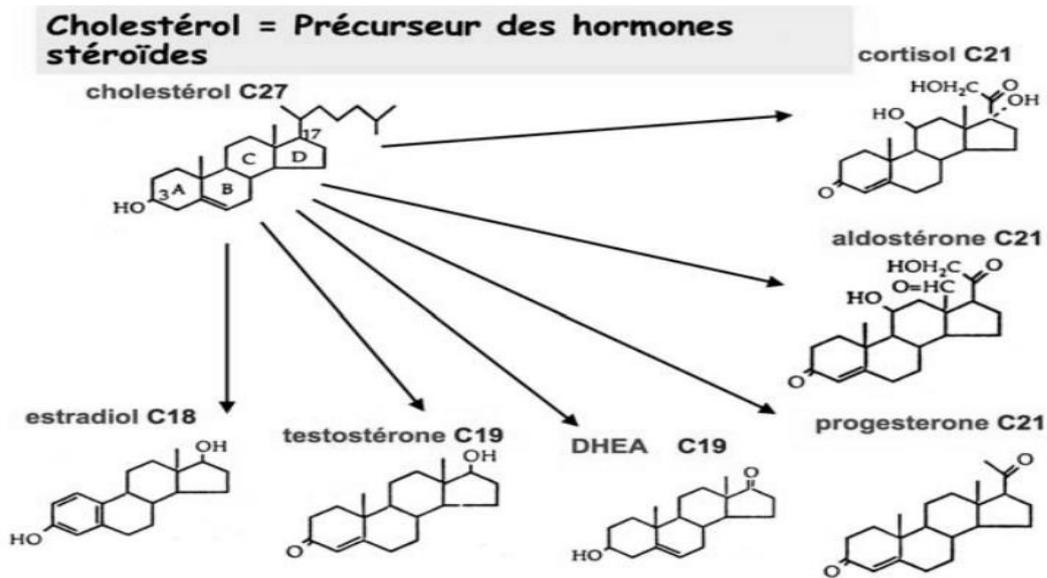


Fig. 11: Précurseur des Hormones stéroïdiennes

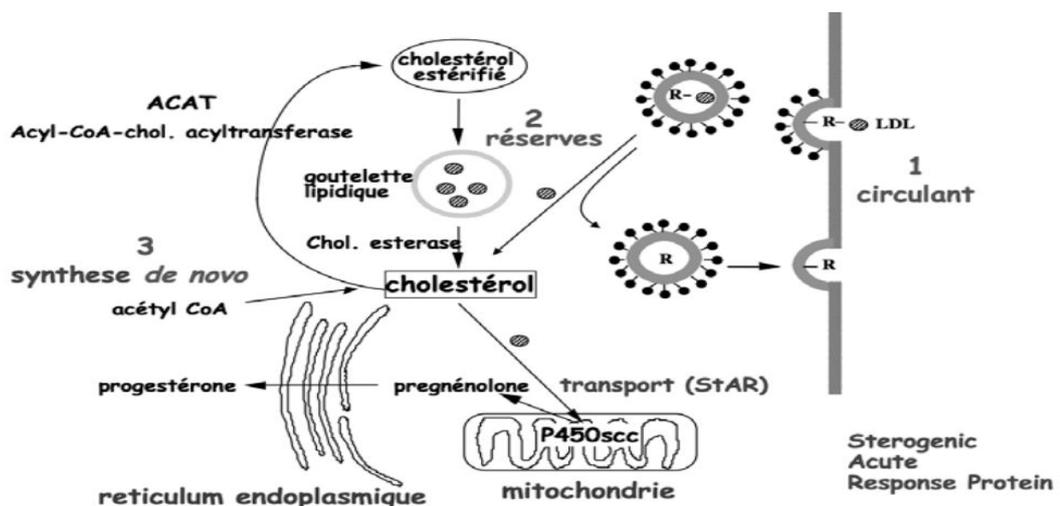


Fig. 12: Origines des Hormones Corticosurrénaliennes [32]

1.2.5.2 Enzymes de la Stéroïdogénèse

Les stéroïdes surrénaliens sont synthétisés à partir du cholestérol qui provient principalement des lipoprotéines circulantes. Cette synthèse se fait par la succession de réactions enzymatiques. Deux familles d'enzymes sont impliquées dans la stéroïdogénèse surrénalienne: les cytochromes P450 et les hydroxy stéroïdes déshydrogénases (ou oxydoréductases).

✓Les cytochromes P450 sont responsables de l'oxydation des substrats. Les enzymes P450 de type 1 sont localisés dans les mitochondries et les enzymes P450 de type 2 sont localisés dans le réticulum endoplasmique.

✓Les hydroxy stéroïdes déshydrogénases, situées dans le réticulum endoplasmique possèdent des activités catalytiques de type oxydatives ou réductrices.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne

Enzyme	Nomenclature	Localisation	Tissu
P450scc	CYP11A1	mitochondrie	Surrénales, gonades, placenta
P450 17 α /17-20lyase	CYP17	RE	Surrénales, gonades, placenta
P450c21	CYP21A2	RE	Surrénales, gonades, placenta
P450c11 β P450c11AS	CYP11B1 CYP11B2	Mitochondrie Mitochondrie	Surrénales Surrénales
3 β HSD 2	HSD3B2	RE	Surrénales, gonades
3 β HSD 1	HSD3B1	RE	Périphérique
17 β HSD 3	HSD17B3	RE	Testicule
17 β HSD 1	HSD17B1	RE	Ovaires Tissus périphériques
Autres 17 β HSD			Tissus périphériques

1.2.5.3 Stéréidogénèse surrénalienne

➤ Synthèse des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes (chef de file aldostérone) sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17 α -hydroxylase (CYP17), ce qui oriente la pregnénolone vers la transformation en corticostérone sous l'action de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, de la 21-hydroxylase et de la 11 β -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 glucocorticoïdes

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

➤ Synthèse des androgènes

Les androgènes surrénaliens sont synthétisés dans la zone fasciculée. La présence des deux activités de P450c17 (17 α -hydroxylase et 17, 20-lyase) dans cette zone, induit la synthèse des androgènes surrénaliens: déhydroépiandrostérone (DHEA) et δ 4-androstènedione. Les androgènes surrénaliens constituent des substrats pour une synthèse périphérique de testostérone sous l'effet de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -

HSD).

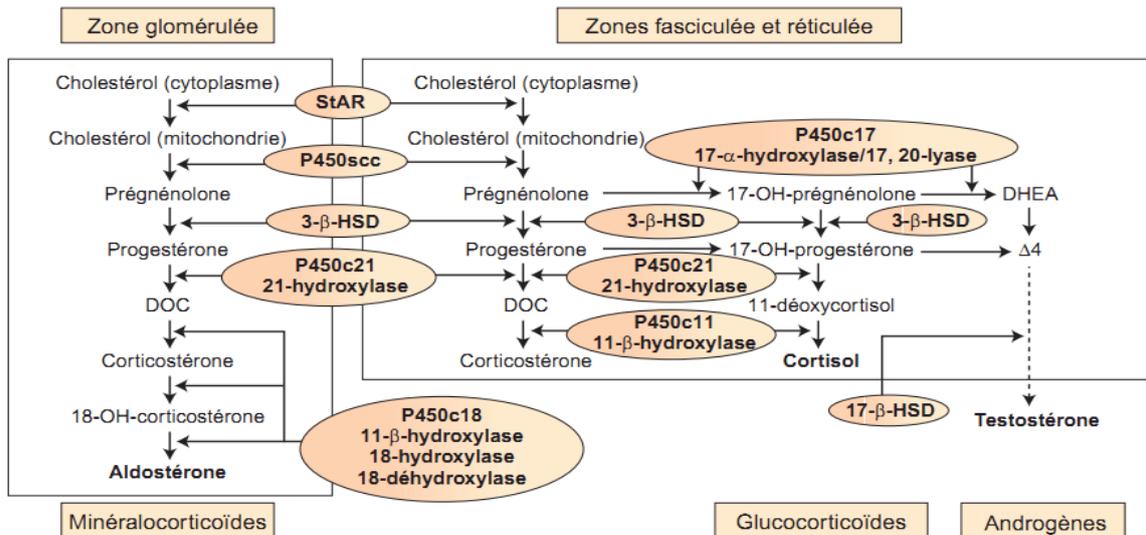


Fig. 13 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens

➤ **Stéroïdo-synthèse au sein de l'unité foeto-placentaire et régulation des synthèses des surrénaliennes**

Au début de la gestation, l'estradiol nécessaire au maintien de la grossesse est délivré par le corps jaune maternel. Après la 8e semaine de grossesse, la majorité de l'estradiol est synthétisée par l'unité foeto-placentaire. Le cholestérol est converti en DHEAS via les cytochromes CYP11A, CYP17 et la sulfotransférase (SULT2A1) au sein du cortex fœtal, puis oxydé par le foie fœtal en 16α-hydroxy-DHEAS. Dans le placenta, la stéroïde sulfate reconvertit le DHEAS en DHEA qui est transformé en androstènedione par la 3β-hydroxystéroïde oxydoréductase de type 1 (HSD3B1). L'androstènedione est aromatisé en estrone par la cytochrome CYP19 (aromatase) puis convertit en œstradiol par la 17-hydroxystéroïde oxydoréductase de type 1 (HSD17B1). Le 16α-hydroxy-hydroxystéroïde provenant du foie fœtal est convertit en œstriol par les mêmes enzymes que celles impliquées dans la synthèse de l'estradiol. La DHEAS est le stéroïde le plus sécrété par le cortex fœtal pendant la grossesse. Le cortisol d'origine fœtal est nécessaire en fin de gestation pour la maturation pulmonaire en induisant la sécrétion du surfactant. Le ratio entre synthèse du cortisol et sécrétion de DHEAS est modulé par l'expression variable de la HSD3B2 au niveau du cortex fœtal. La

HSD3B2 est présente dès le 50e jour, à l'interface entre les zones fœtales et définitives. Son expression est particulièrement importante à partir de la 8e semaine pour diminuer ensuite et disparaître après la 14e semaine de gestation. Elle réapparaît ensuite à partir de 20e semaine et ce jusqu'à la naissance. Ainsi, à partir du 2e trimestre de grossesse, la DHEA d'origine surrénalienne peut être un précurseur des androgènes. A ce terme, le fœtus féminin est protégé grâce à l'aromatase placentaire qui convertit cet androgène en estrogènes. Pendant le premier trimestre, l'aromatase placentaire a une faible activité. C'est le cortisol, synthétisé de façon précoce par l'expression de la HSD3B2, qui inhibe la production d'ACTH au niveau de l'hypophyse et freine la production de DHEAS. [33] L'axe semble fonctionnel dès la 8e semaine, pendant la période critique de développement du bourgeon génital [33]. Le modèle d'un axe fonctionnel est le support du traitement prénatal du déficit en 21 OH par la dexaméthasone.

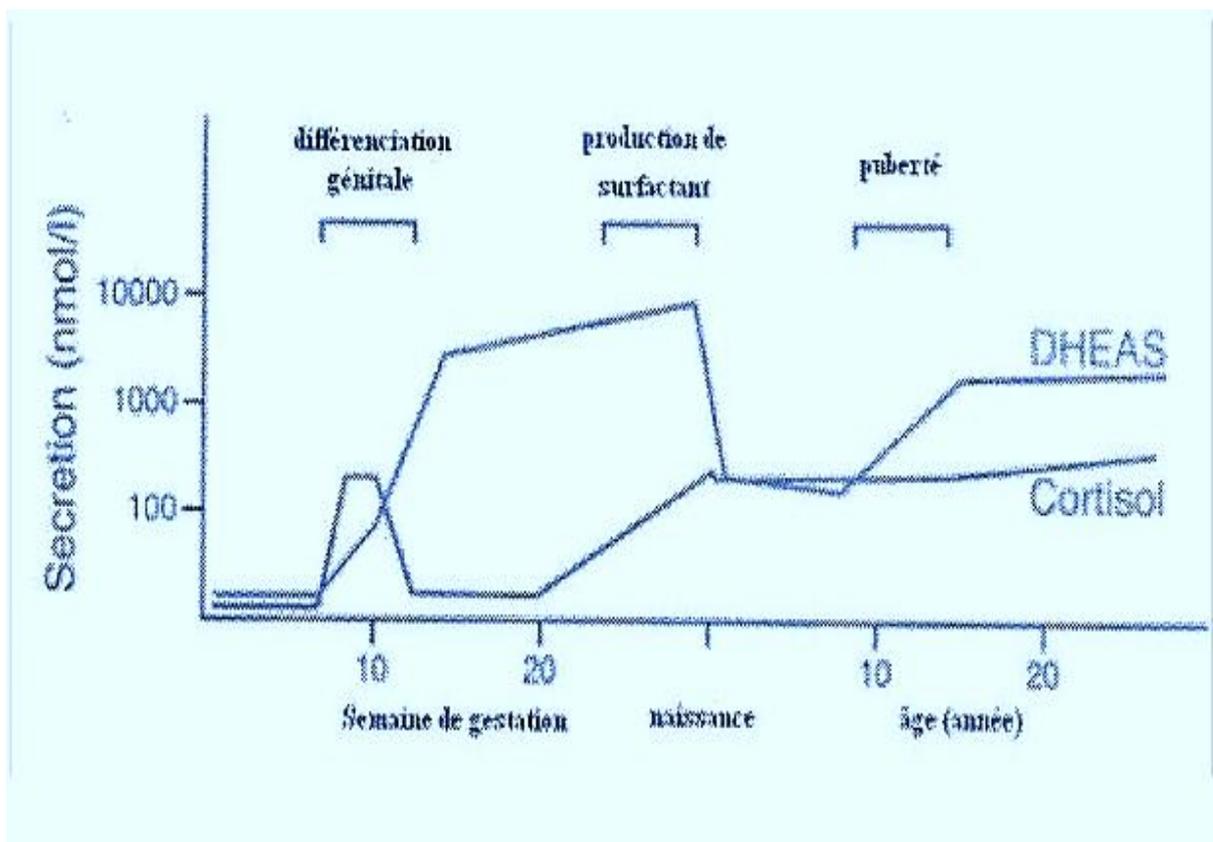


Fig. 14 : Cinétique de la sécrétion surrénalienne de cortisol et de DHEAS de la conception à l'âge adulte. D'après White 2006 « ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls.

1.2.5.4 Régulation des synthèses surrénaliennes

La régulation de la synthèse du cortisol dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, l'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) détermine essentiellement la sécrétion de cortisol. Cette dernière suit le rythme circadien de la production d'ACTH. Le principal stimulant de la sécrétion de l'ACTH est la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) qui provient des noyaux hypothalamiques. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse.

L'ACTH possède également, en synergie avec des facteurs de croissance, un effet trophique sur les surrénales. La sécrétion d'aldostérone est régulée principalement par le système rénine-angiotensine-aldostérone mais également par la kaliémie et dans une moindre mesure et de façon transitoire par l'ACTH qui stimule la synthèse des précurseurs de l'aldostérone. La sécrétion des androgènes surrénaliens est stimulée par l'ACTH. Ces androgènes n'exercent pas de rétrocontrôle sur la sécrétion d'ACTH. Produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, l'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) détermine essentiellement la sécrétion de cortisol. Cette dernière suit le rythme circadien de la production d'ACTH.

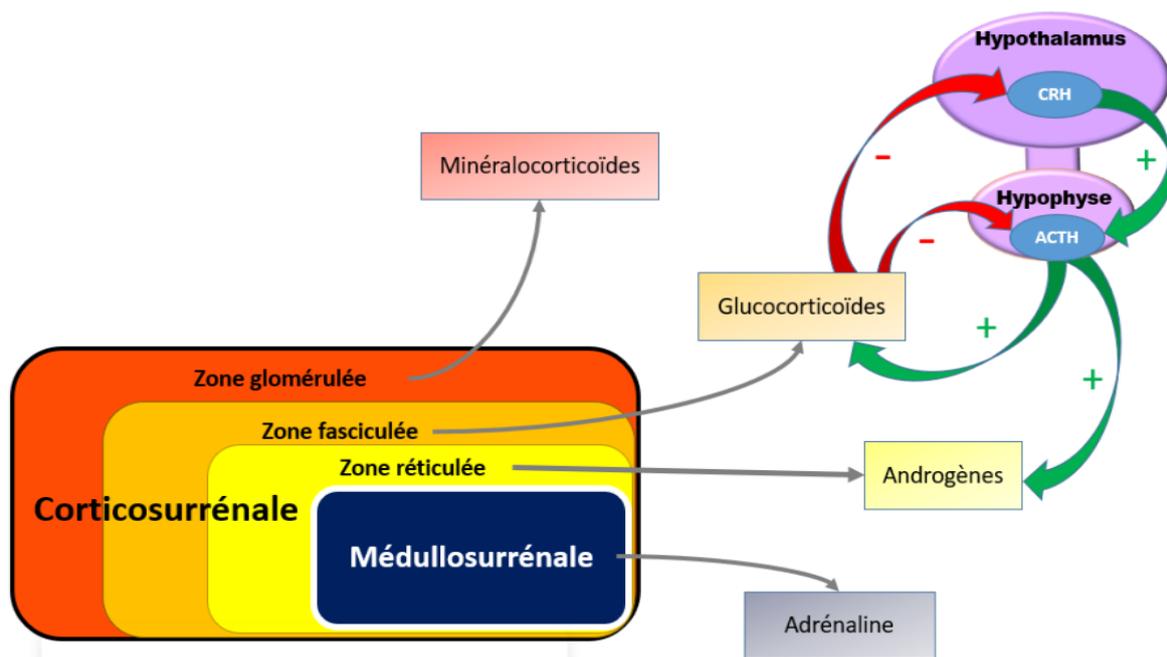


Fig. 15 : Régulation de la sécrétion des stéroïdes surrénaliens

1.2.5.5 Evolution de la régulation des fonctions surrénaliennes durant la vie foetale

Pendant la vie foetale, l'ACTH est clivée en α MSH et corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP). Les rôles de l'ACTH et de ses fragments sur la régulation du fonctionnement des surrénales foetales sont controversés. Ces peptides sont détectés dans la circulation foetale vers la 12^e semaine de la grossesse. L'existence d'une régulation hypophysaire est cependant confirmée par l'atrophie des surrénales foetales observée en cas d'anencéphalie.

1.2.5.6 Rôle des androgènes dans la différenciation sexuelle

Pour le fœtus masculin, la production d'androgènes débute avec le développement des cellules de Sertoli, à partir du 60^e jour de gestation. Elle atteint son maximum chez l'embryon de 15-20 cm (17-21 semaines) et décline ensuite. Au niveau des tissus cibles, la testostérone testiculaire

traverse la membrane des cellules-cibles sous la forme libre. Elle est réduite en 5 α -dihydrotestostérone (DHT) par une enzyme spécifique, la 5 α -réductase. La DHT se lie ensuite au récepteur des androgènes (RA) pour activer la transcription des gènes-cibles spécifiques. La DHT a pour le RA une affinité supérieure à celle de la testostérone et la dissociation du complexe est plus lente. La transformation de la testostérone en DHT est donc une étape d'amplification. La 5 α -R2 est l'enzyme impliquée dans la différenciation des OGI du fœtus masculin. La chronologie et la topographie de la capacité de la testostérone dans les zones de différenciation sexuelle ont été particulièrement étudiées par Siteri et Wilson. [34]. La testostérone induit le développement des canaux de Wolff, qui, en son absence, régressent entre la 10^e et 12^e semaine. Les canaux de Wolff n'acquerront l'activité 5 α -réductase que plus tard (9-11 cm, 13-14 semaine). C'est donc la testostérone elle-même qui est active. Au niveau des OGE au contraire, la 5 α -réductase est présente avant même toute sécrétion de testostérone. C'est la dihydrotestostérone qui est l'hormone active, la testostérone ne jouant là qu'un rôle de pro-hormone. Il existe donc une dualité de la stimulation hormonale par les androgènes chez le fœtus masculin: la testostérone stimule la différenciation des OGI tandis que la dihydrotestostérone assume la différenciation des OGE. L'excès d'androgènes chez le fœtus féminin, pendant la période critique de développement des OGE aboutira à un phénotype de type masculin. C'est ce mécanisme qui est à l'origine des anomalies du développement des OGE chez les filles atteintes de déficit en 21 OH. [35]. La virilisation des

OGE est d'autant plus nette que l'imprégnation androgénique est plus précoce et plus intense. Pendant le second trimestre de la grossesse, le potentiel d'une virilisation plus poussée, même en présence d'un excès d'androgènes, est limité pour deux raisons: L'expression fœtale de la P450 aromatasase (CYP19) convertit l'androstédione et la testostérone respectivement en œstrone et en 17 βestradiol, L'expression du récepteur aux androgènes au niveau des OGE féminins décroît après le 1er trimestre, hormis au niveau du clitoris, qui conserve une expression de ce récepteur et peut donc continuer à avoir une croissance androgéno-dépendante. [36]

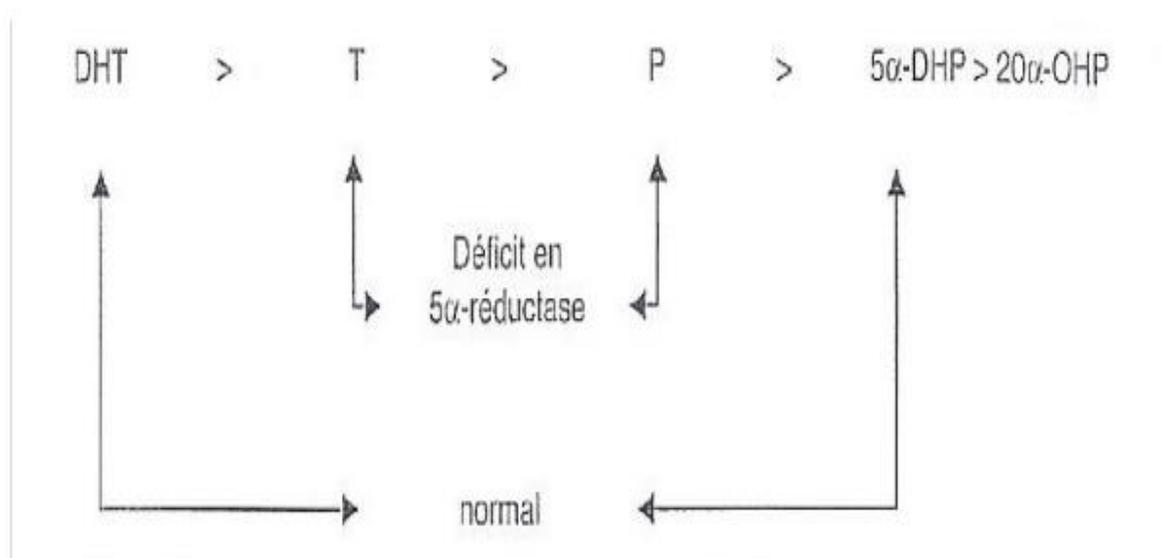


Figure 16: Affinité du récepteur des androgènes chez l'embryon.

L'excès d'androgènes chez le fœtus féminin, pendant la période critique de développement des OGE aboutira à un phénotype de type masculin. C'est ce mécanisme qui est à l'origine des anomalies du développement des OGE chez les filles atteintes de déficit en 21 OH. [34]. La virilisation des OGE est d'autant plus nette que l'imprégnation androgénique est plus précoce et plus intense. Pendant le second trimestre de la grossesse, le potentiel d'une

virilisation plus poussée, même en présence d'un excès d'androgènes, est limité pour deux raisons: L'expression fœtale de la P450 aromatasase (CYP19) convertit l'androstédione et la testostérone respectivement en œstrone et en 17 β estradiol. L'expression du récepteur aux androgènes au niveau des OGE féminins décroît après le 1^e trimestre, hormis au niveau du clitoris, qui conserve une expression de ce récepteur et peut donc continuer à avoir une croissance androgéno-dépendante. [35]

1.3 Formes cliniques du déficit en 21 hydroxylase

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase (P450c21) est le déficit de la stéroïdogénèse 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 (cf supra, schéma de biosynthèse). Il existe plusieurs formes cliniques allant de la forme classique (FC), sévère, à la forme non classique (FNC) de sévérité modérée.

1.4.1 Epidémiologie

La fréquence des différentes formes cliniques varie selon les études en raison des différences ethniques des populations étudiées. Le dépistage néo-natal a permis d'évaluer la fréquence moyenne de la forme classique à 1 cas sur 14 000 naissances [37]. 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 [38] et dans l'île de la Réunion où elle est de 1 sur 210. [37]

La fréquence des hétérozygotes est de 1 pour 60 individus dans la population générale. [39] La prévalence de la forme non classique est beaucoup plus élevée ; elle est estimée à 1 sur 1000 individus [39]. 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. [40]

1.4.2 Physiopathologie

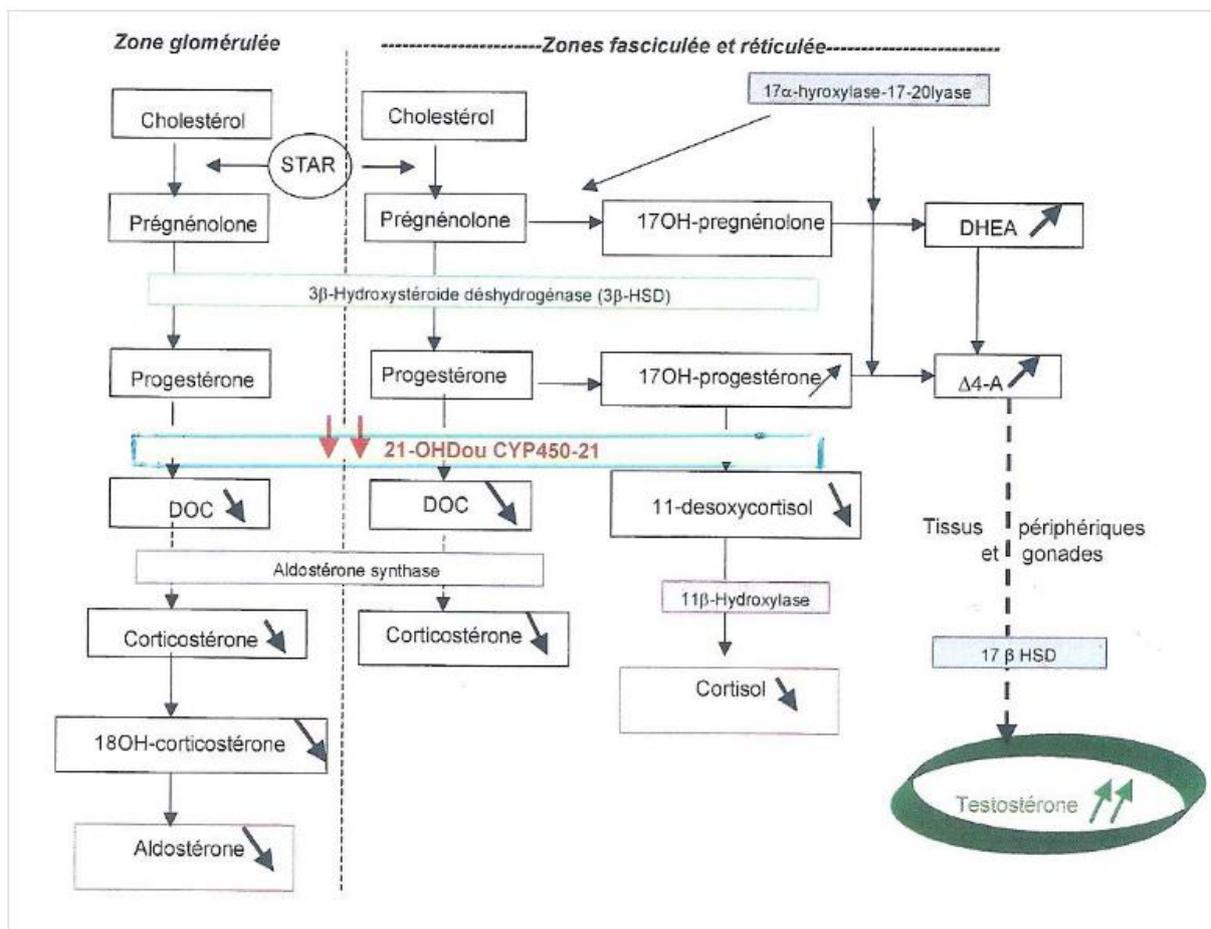


Figure 17: Déficit en 21OHD et conséquences sur la biosynthèse des hormones surrénaliennes.

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet la transformation de la 17-hydroxyprogéstérone (17OHP) en 11-déoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progéstérone en désocorticostéroïde (DOC) sur la voie de synthèse de l'aldostéroïde. 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 minimale (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 surrénaliens, dont le principal est la delta 4-androstènedione (delta4), 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.

1.4.3 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.

1.4.3.1 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 $\Delta 4$ qui sera convertit en testostérone dans de nombreux tissus, puis en dihydrotestostérone par la 5 α -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 Testostérone 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.



Figure 18 Virilisation des organes génitaux externes chez la fille

Ce tableau d'insuffisance surrénale aiguë avec perte de sel majeure se développe précocement en période néo-natale. Le déficit en glucocorticoïdes affecte le métabolisme glucidique et aggrave le collapsus cardiovasculaire. Ces nouveau-nés peuvent présenter des hypoglycémies sévères avec risque important de convulsions et de séquelles neurologiques graves. 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.

Les dosages de la $\Delta 4$ et de testostérone, en particulier chez la fille sont informatifs et sont corrélés à l'élévation de la 17-OHP. En cas de syndrome de perte de sel, on retrouve l'association d'une hyponatrémie à natriurèse conservée et d'une hyperkaliémie à kaliurèse basse. Il peut exister une acidose et une hypercalcémie. La rénine ou l'activité rénine plasmatique est élevée et est beaucoup plus informative que le taux d'aldostérone: \uparrow Rénine. gravité n'est pas proportionnelle au degré de DSD.

✓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'une pseudo puberté précoce.

1.4.3.2 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 péri-pubertaire mais parfois dans la première enfance par des signes de pseudo-puberté précoce iso ou hétérosexuelle. [41] Les jeunes patientes présentent, en période péri-pubertaire, des signes d'hyperandrogénie: l'hirsutisme est la manifestation la plus fréquente. [41]. L'hypersecretion 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 micro polykystiques. 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.

1.4.4 Génétique moléculaire.

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 [42]. [43] [44]

1.4.4.1 Locus de la 21-hydroxylase.

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.

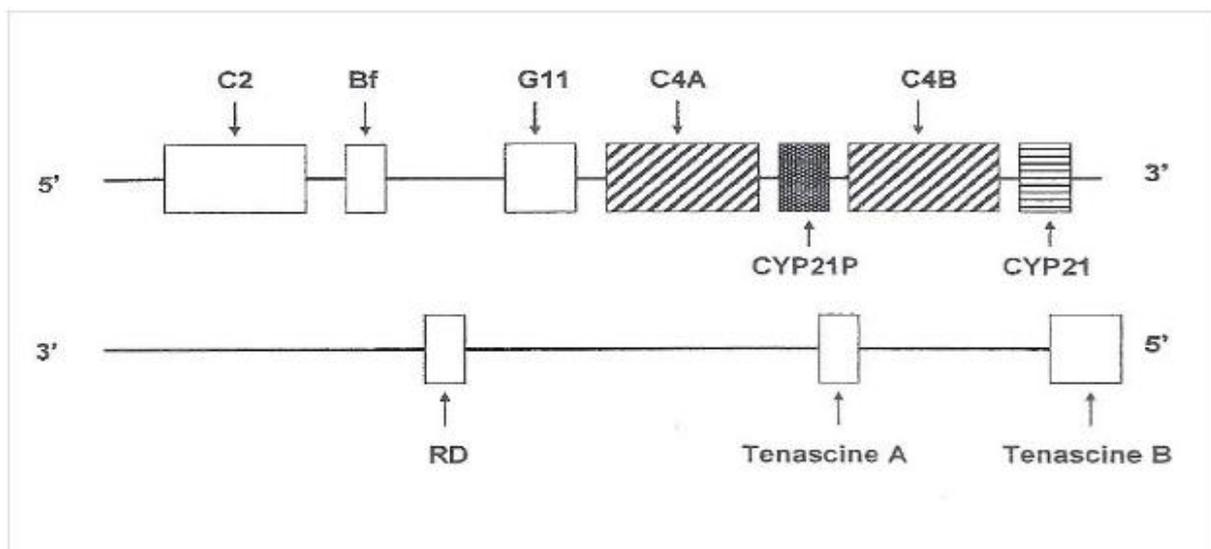


Figure 19: Carte génétique de la région du bras court du chromosome 6 centrée sur la zone portant en CYP21 et son pseudogène.

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 [44]

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. [45]

1.4.4.2 Lésions génétiques affectant CYP21

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.

✓ Les réarrangements La méthode de Southern, d'abord utilisée, a permis de mettre en évidence une large délétion de 30kb et une large conversion génique de CYP21 et de son pseudogène. [45]. Ces lésions aboutissent à la création d'un gène hybride CYP21P/CYP21 dont l'extrémité 5' provient de CYP21P et l'extrémité 3' de CYP21. Ces deux anomalies conduisent à

l'abolition complète de l'activité de CYP21 et sont donc responsables du phénotype forme classique avec perte de sel.

✓ **Les mutations ponctuelles**

Environ 75 % des chromosomes étudiés ne présentent pas d'anomalie du gène CYP21 détectable par la méthode de Southern. Les techniques d'amplification de l'ADN par PCR, puis les techniques de séquençage du gène entier, ont montré que la grande majorité des lésions sont des mutations ponctuelles. [46] Une centaine de mutations ponctuelles rarissimes, voire individuelles, ont été décrites. Une quinzaine de mutations ponctuelles, dont la sévérité a été démontrée par des études in vitro, ont été décrites dans la littérature. Ses mutations sont responsables soit de l'abolition totale de l'activité 21-hydroxylase, soit d'une diminution plus ou moins importante de cette activité expliquant les variants phénotypiques.

✓ **Les autres mutations**

Il existe, d'une part, des mutations sévères, mutations non-sens, aboutissant soit à une altération sévère de la fonction du gène CYP21 avec activité enzymatique résiduelle nulle soit à une altération conduisant à une forme classique mais la perte de sel n'est pas retrouvée chez tous les patients porteurs de cette mutation.

Par ailleurs, des mutations modérées affectent de manière moins marquée l'activité de CYP21 avec une activité résiduelle de 30 %. 1.4.4.3 Corrélations génotype/phénotype. L'étude d'un grand nombre de patients par différentes équipes a permis de déduire des correspondances entre la sévérité de

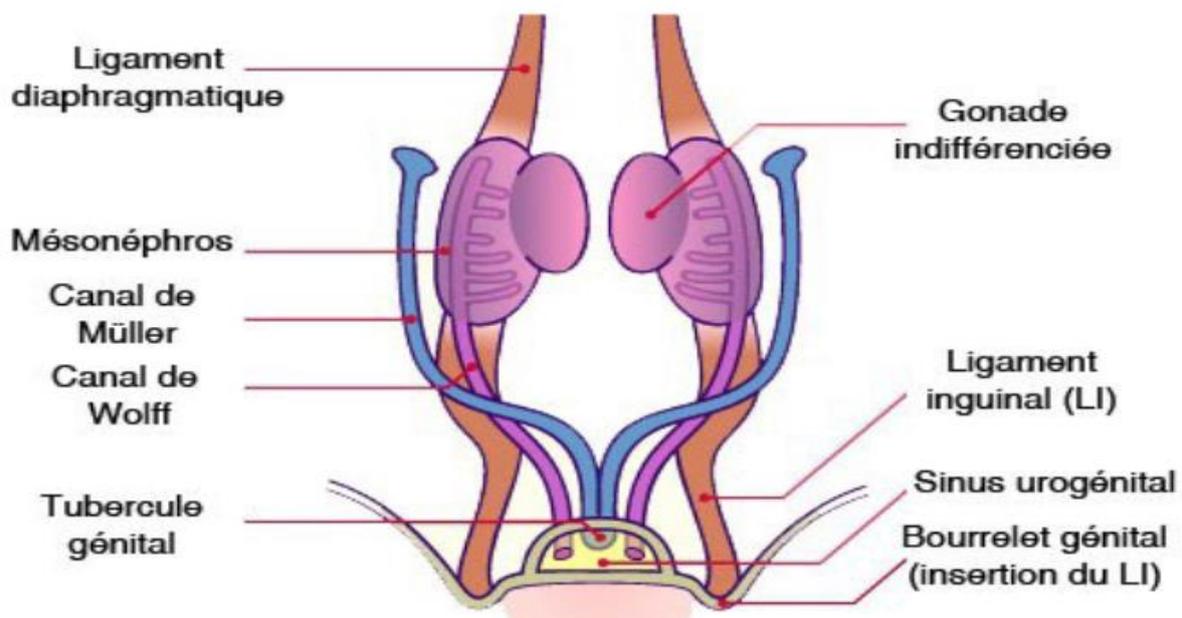
l'attente clinique et les lésions du gène CYP21. [42]. Il a été bien établi que le phénotype est déterminé par l'allèle portant la mutation la moins sévère. Les mutations identifiées au niveau du gène CYP21A2 peuvent être groupées en trois catégories suivant l'activité enzymatique résiduelle déduite des études in vitro [47]:

- ✓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 [48]. 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.

1.5 Mécanismes physiopathologiques des anomalies du développement sexuel au cours de L'HCS chez la fille

Il s'agit d'une anomalie du développement des organes génitaux externes qui rentre dans la classification des anomalies, par un excès d'androgènes après la mise en place de l'appareil génital interne de type féminin puisque la formule caryotypique est 46 XX. Ci-après le schéma du stade indifférencié de l'appareil génit



al interne foetal.

Figure 20 : Schéma du stade indifférencié de l'appareil génital (environ 6 SA)

La différenciation sexuelle du tractus génital s'accomplit, nous l'avons vu, après la détermination gonadique. A trois semaines de développement du fœtus les gonades sont visibles. A ce stade précoce, les gonades masculines et féminines ont le même aspect. Le développement sexuel interne et externe est constitutivement de type féminin. A partir de sept semaines, la différenciation de la gonade, soit en ovaire, soit en testicule, débute. L'élément clef est l'expression du gène SRY dans les cellules destinées à se différencier en cellules de Sertoli testiculaires. De façon concomitante, l'hormone antimüllérienne synthétisée par les cellules de Sertoli, oriente vers une différenciation masculine: elle induit la régression des canaux de Müller mésonéphrotiques. L'étape suivante de la différenciation masculine est le développement des cellules de Leydig. La sécrétion d'androgènes par les cellules de Leydig est nécessaire à la présence des OGI de type masculin. Dans le même temps, les canaux de Müller régressent en laissant pour vestiges les hydatides et l'utricule prostatique. En l'absence de ces facteurs de différenciation orientant vers un phénotype masculin, les OGI seront de type féminin. [49].

Ainsi, dans le cadre de la différenciation masculine (SRY présent) le défaut de gonade, l'absence ou le retard de sécrétion hormonale, le défaut des récepteurs périphériques vont entraîner un défaut de masculinisation. Le développement d'un phénotype sexuel féminin ne nécessite pas la présence d'œstrogènes. [50]. Chez la fille, ce sont les canaux de Müller qui persistent, formant les trompes avec leur pavillon, l'utérus, et la partie supérieure du vagin. Le sinus urogénital devient le vestibule avec les glandes de Bartholin,

il forme la partie inférieure du vagin. Le tubercule génital devient le clitoris, les plis génitaux restent séparés en petites lèvres, les bourrelets forment les grandes lèvres. Les canaux de Wolff régressent en laissant quelques vestiges: hydatide pédiculée, épophore, paraphore et organes de Gartner.

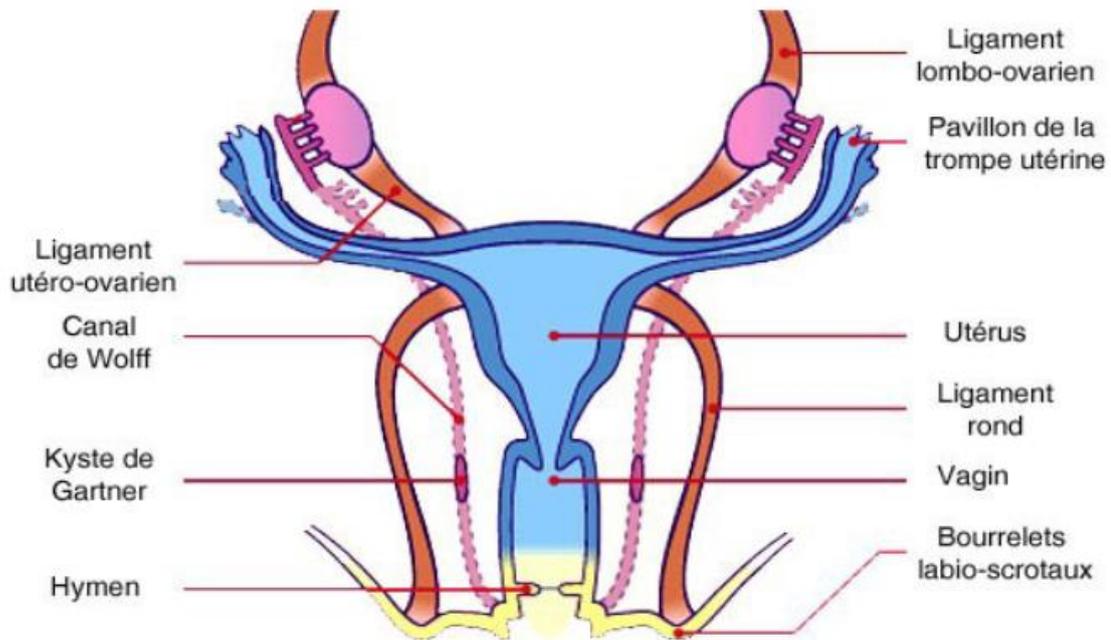


Figure 21: schéma représentant le développement génital de la fille (environ 16 SA)

La différenciation féminine est un phénomène plus tardif. La masculinisation d'un foetus féminin ne peut s'expliquer que par un excès d'hormones virilisantes.

Après réduction, la 5 α -réductase, la dihydrotestostérone (DHT), dérivé actif de la testostérone, se fixe sur les récepteurs spécifiques et réalise la virilisation des OGE et du sinus urogénital. Cette imprégnation androgénique peut également entraîner le développement des reliquats embryonnaires qui subsistent à partir des canaux de Wolff: organes de

Gartner, hydatide pédiculée, épophore et paraphore. Ainsi, à partir du sinus urogénital, un reliquat embryonnaire stimulé par les androgènes pourrait conduire à la présence d'un tissu prostatique.

✚ Les Désordres du Développement Sexuel dans l'HCS

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

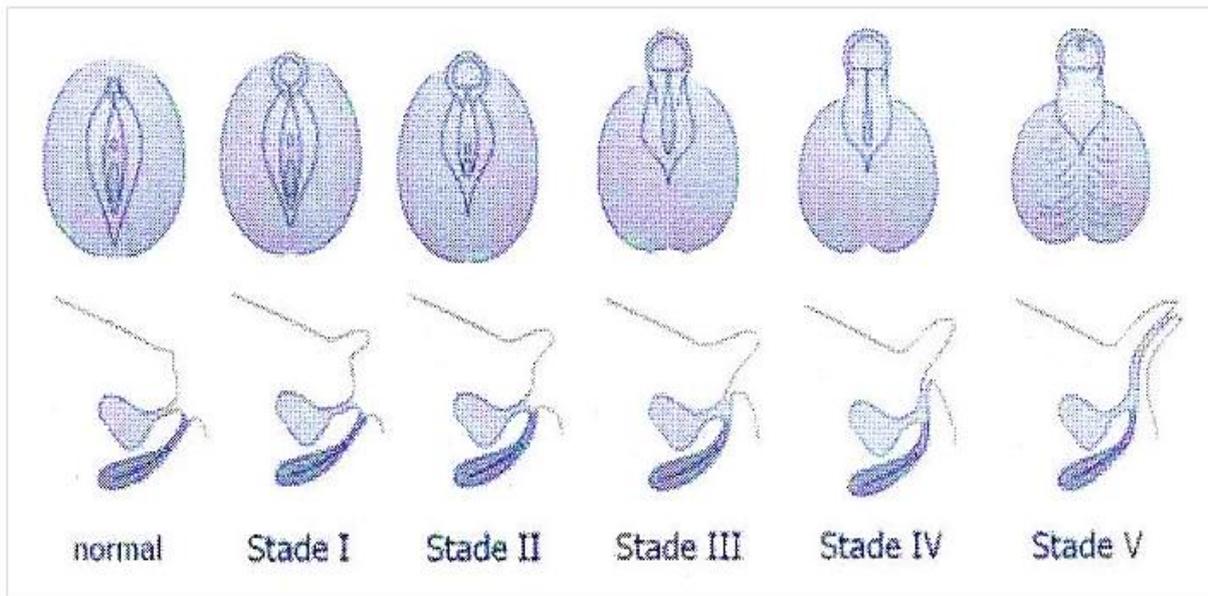


Figure 22 Classification des anomalies de développement des OGE chez la fille selon PRADER

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 V bis, 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.



Figure 23 : photographie d'une petite fille présentant un déficit en 21 OH, à la maternité

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.

I.6. Prise en charge des patientes

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

I.6.A. Prise en charge globale

Alors que le traitement par glucocorticoïdes à visée substitutive est indispensable dans les HCS-FC, il n'est pas recommandé actuellement en systématique dans les HCS-FNC. En effet, aucune étude n'indique de façon univoque l'existence d'un surrisque d'insuffisance surrénalienne aiguë chez ces patientes, et il n'y a pas de données montrant un bénéfice thérapeutique du traitement sur la qualité de vie ou sur les comorbidités éventuelles, ni évaluant les effets indésirables potentiels du traitement. La prise en charge thérapeutique proposée aux patientes, doit donc tenir compte des symptômes présents, et du besoin contraceptif ou du désir de grossesse [69]. Chez l'enfant, un traitement par hydrocortisone peut être proposé devant des signes cliniques de puberté précoce, et introduit devant une accélération de la vitesse de croissance avec avance d'âge osseux. Pour lutter contre les signes d'hyperandrogénie chez l'adolescente et l'adulte, deux possibilités existent en théorie : freiner la production surrénalienne excessive d'androgènes par des glucocorticoïdes, ou empêcher l'action de ces

androgènes au niveau de leur récepteur par des antiandrogènes [70]. La contraception estroprogestative (COP) contient de l'éthinyl-estradiol, qui exerce un double blocage hypothalamique et hypophysaire des gonadotrophines, et un progestatif, qui assure également un effet antigonadotrope hypothalamique et possiblement hypophysaire. Les taux de LH sont supprimés, ce qui induit une diminution de la production ovarienne thécale d'androgènes, et les taux de Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) sont augmentés, ce qui réduit la fraction libre des androgènes circulants. Le progestatif, selon son type, peut également avoir un effet antiandrogénique. La COP est le traitement de l'hirsutisme modéré chez la femme non ménopausée, en l'absence de contre-indications et de désir de grossesse [71]. Les pilules de 2ème génération sont utilisées en 1ère intention, puis une pilule de 3ème génération comprenant un progestatif antiandrogénique peut être prescrite en seconde intention, en l'absence d'efficacité suffisante. L'acétate de cyprotérone (CPA), est un progestatif puissant qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de $\Delta 4A$, par inhibition de la LH. Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux [71]. Dans le traitement de l'hirsutisme, deux études contrôlées randomisées ont évalué l'efficacité du CPA associé à un estrogène, comparativement à celle d'un glucocorticoïde. Ces deux études ont montré une efficacité supérieure de l'association CPA-estrogène par rapport aux glucocorticoïdes dans le traitement de l'hirsutisme [72,73]. Le CPA, 20 jours sur 28, associé à un estrogène, est le traitement de l'hirsutisme majeur lorsqu'il retient gravement sur la vie psychoaffective et

sociale, en l'absence de contre-indication, chez la femme non ménopausée. Depuis octobre 2018, suite à la mise en évidence d'un surrisque de méningiome sous traitement, la prescription doit être réévaluée annuellement et la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée. Une imagerie cérébrale par IRM doit être réalisée en début de traitement pour toutes les patientes, et renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans en cas de poursuite du traitement [74]. La spironolactone, anti-hypertenseur aux effets anti-androgéniques, peut être proposée en cas d'effets secondaires, de contre-indication ou d'inefficacité du CPA, sous couvert d'une contraception efficace. Ce traitement est prescrit hors AMM car il n'a jamais été évalué dans le cadre de l'HCS-FNC. Enfin, des traitements dermatologiques à visée esthétique, comme la décoloration ou le laser, peuvent être proposés en association aux traitements médicamenteux [75]. Si la patiente ne souhaite pas de contraception, et en cas de troubles du cycle, un traitement par dydrogestérone, progestatif naturel, ou par acétate de chlormadinone, macroprogestatif, peut être proposé du 16 au 25ème jour du cycle [75]. Enfin, la présence d'un excès pondéral et d'anomalies métaboliques justifie une éducation des patientes aux règles hygiéno-diététiques, et une prise en charge adaptée [75]. Une rencontre avec un psychologue peut également être proposée.

I.6.A.a. Conseil génétique

Des études ont révélé qu'en France, près de 60 % des patientes présentant une HCSFNC portent une mutation sévère sur un de leur deux allèles, avec un risque sur deux de la transmettre à la descendance [78, 79]. Or la

fréquence des hétérozygotes pour une mutation sévère dans la population générale est estimée à 1/60. Pour une femme atteinte d'HCS-FNC et présentant une mutation sévère, le risque théorique d'avoir un enfant atteint de FC est donc de 1/240, soit 0,4 %. En pratique, ce risque semble même supérieur si on se base sur l'étude de Moran et al. [76] où quatre enfants présentant une HCS-FC sont nés de femmes atteintes d'HCS-FNC, représentant un pourcentage six fois supérieur à celui attendu : 2.5 % au lieu des 0.4 %. De plus, si une lésion sévère est identifiée chez le conjoint, le couple aura un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint d'une FC, soit un risque de 25 %. De ces données découlent deux recommandations. Tout d'abord, toute femme chez qui le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase de FNC est posé, doit avoir une étude moléculaire du gène CYP21A2. Dès le résultat génétique rendu, la patiente, si elle est porteuse d'une mutation sévère du gène, doit être prévenue du risque d'avoir un enfant atteint d'une FC grave, et de la nécessité de rechercher une mutation sévère chez son conjoint, potentiel porteur asymptomatique. Ce dépistage repose sur une analyse génétique du gène CYP21A2 chez le conjoint. Cette étude génétique doit être programmée bien avant la mise en route du projet parental [77]

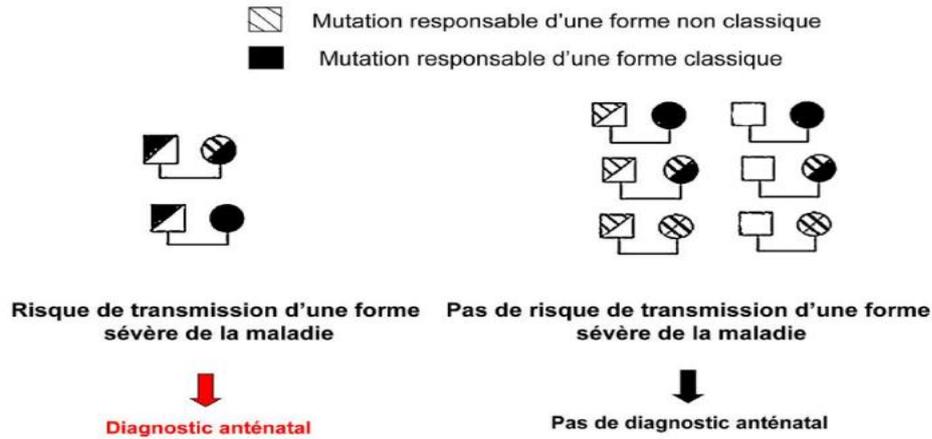


Figure 24 : Risque de transmission d'une forme classique en fonction du génotype du couple

D'après A. Bachelot et al., 2014 [77]

II.2.A. Données sur la fertilité

Dans l'étude de Moran et al. [76], 101 patientes, à l'origine de 203 grossesses, ont été incluses. Des troubles du cycle étaient retrouvés chez 50.5 % d'entre elles au moment du diagnostic, et 21.8 % de ces patientes avaient consulté pour infertilité. 68 % des grossesses ont eu lieu avant le diagnostic d'HCS-FNC et 32 % après. Les patientes étaient traitées par glucocorticoïdes (GC) pour 24 % des grossesses, 3.4 % avant le diagnostic et 20.6 % après. Le recours à un traitement inducteur de l'ovulation a été nécessaire pour 9.4 % des grossesses dont 4.4 % en plus d'un traitement par glucocorticoïdes [Tableau 1].

Dans l'étude de Bidet et al. [80], 187 grossesses ont eu lieu chez 85 patientes. Le motif de consultation était des troubles du cycle pour 61 % des patientes de la cohorte, et une infertilité pour 12 % de ces patientes. 53 % des grossesses ont eu lieu avant le diagnostic d'HCS-FNC et 47 % après. Le taux de grossesse était de 89.5 % et les patientes étaient traitées par

hydrocortisone (HC) dans 41 % des cas, tous après le diagnostic. L'incidence cumulée des grossesses, pour les patientes avec projet parental, était de 67 % à 6 mois et de 76 % à un an. L'obtention de 9.6 % des grossesses a nécessité le recours à l'utilisation d'un traitement inducteur de l'ovulation, associé à un traitement par glucocorticoïdes pour 8.0 %. Le traitement par hydrocortisone permettait une diminution significative des taux de testostérone et $\Delta 4A$, 29 ainsi qu'une normalisation des cycles chez 71 % des patientes. Le génotype des patientes n'influçait pas sur leur fertilité [Tableau 1].

Dans l'étude d'Eyal et al. [81], 187 grossesses ont eu lieu chez 72 patientes, dont 48 malgré une infertilité masculine et/ou obtenues par fécondation in vitro ayant été exclues pour l'évaluation du délai à concevoir. Une infertilité était présente chez 11.6 % des patientes de la cohorte, au moment du diagnostic. Le taux de grossesse était de 96 % et les patientes étaient traitées par glucocorticoïdes dans 68 % des cas. Il n'y avait pas de différence en terme de délai à concevoir entre le groupe traité par glucocorticoïdes et le groupe non traité : 3.3 ± 3 mois versus 4 ± 7 mois, $p = 0.43$ [Tableau 2].

Tableau 2 : Résultats des trois études sur fertilité et grossesses des patientes atteintes d'HCS-FNC

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

	Moran et al. [76]	Bidet et al. [80]	Eyal et al. [81]
Population	101 patientes incluses ayant eu au moins une grossesse Troubles du cycle : 50.5% ; Infertilité : 21.8%	85 patientes ayant eu au moins une grossesse Troubles du cycle : 61% ; Infertilité : 12% (données pour la cohorte totale= 190 patientes)	72 patientes ayant eu au moins une grossesse Infertilité : 11,6% (données pour la cohorte totale= 75 patientes)
Prise en charge	GC : 24% des grossesses Induction de l'ovulation : 9.4% des grossesses dont 4.4% avec GC	HC : 41% des grossesses Normalisation des cycles : 71% des patientes ; ↓ significative Δ4A et T Induction de l'ovulation : 9.6% des grossesses dont 8% avec GC	GC : 68% des grossesses
Fertilité	203 grossesses	Taux de grossesse : 89.5% → 187 grossesses au total Incidence cumulée des grossesses : 73.5% à 6 mois et 83.5% à un an Pas d'influence du génotype	Taux de grossesses : 96% → 187 grossesses au total Pas de différence en terme de délai à concevoir avec ou sans traitement : 3.3±3 mois versus 4±7 mois, p= 0.43 (exclusion infertilité masculine et/ou AMP)
Grossesses	Taux de NV : 81.3%, taux de FCS= 19.2% Taux de FCS supérieur avant le diagnostic d'HCS : 24.5% versus 6.2%, Pas information sur régularité des cycles et taux d'androgènes avec ou sans traitement	Taux de NV : 80.5%, Taux de FCS = 19.4% (exclusion IVG) Taux de FCS inférieur sous HC : 6.5% versus 26.3%, pas de différence concernant le terme avec ou sans HC	Taux de NV : 79.5%, taux de FCS = 21.6% (exclusion IVG et grossesses en cours) Pas de différence en terme de taux de FCS avec ou sans traitement : 14% versus 25%, p= 0.13 Pas de différence concernant le poids de naissance avec ou sans HC
Descendance	162 enfants : 4 HCS-FC et 24 HCS-FNC	141 enfants : 2 HCS-FC	162 enfants : 1 HCS-FC et 26 HCS-FNC

A decorative border of black floral motifs surrounds the page. The motifs are stylized, repeating patterns of leaves and flowers.

DEUXIEME PARTIE: ETUDE CLINIQUE

Observation clinique du nouveau-né de R. C. D.

Nous rapportons le cas d'une patiente, âgée de 03 ans, porteuse d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase. Cette jeune fille est actuellement suivie dans le service d'endocrinologie adulte de l'hôpital du Mali depuis Décembre 2018.

Nous présenterons dans un premier temps, l'histoire médicale pédiatrique de cette patiente, puis son histoire clinique à l'âge actuelle de 3 ans, depuis sa venue dans le service d'Endocrinologie Adulte de l'hôpital du Mali.

2 .1 Histoire pédiatrique

L'enfant est né le 09/12/2018, identifié de sexe masculin, d'une mère âgée de 38 ans, primipare, primigeste. Né à terme, par voie basse, il pèse 4 Kilogrammes, et mesure 48centimètres. L'Apgar est normal, absence de syndrome de Perte de sel. Un désordre du développement sexuel a été constaté, il est transféré au service de Médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali pour prise en charge.

Le premier bilan clinique, retrouve un bourgeon génital de 2,5 cm (stade III de Prader) avec présence des grandes et petites lèvres fusionnant sous forme de bourses, pas de testicules palpables au niveau des lèvres, présence d'un orifice vaginale et absence de lésion périnéale.



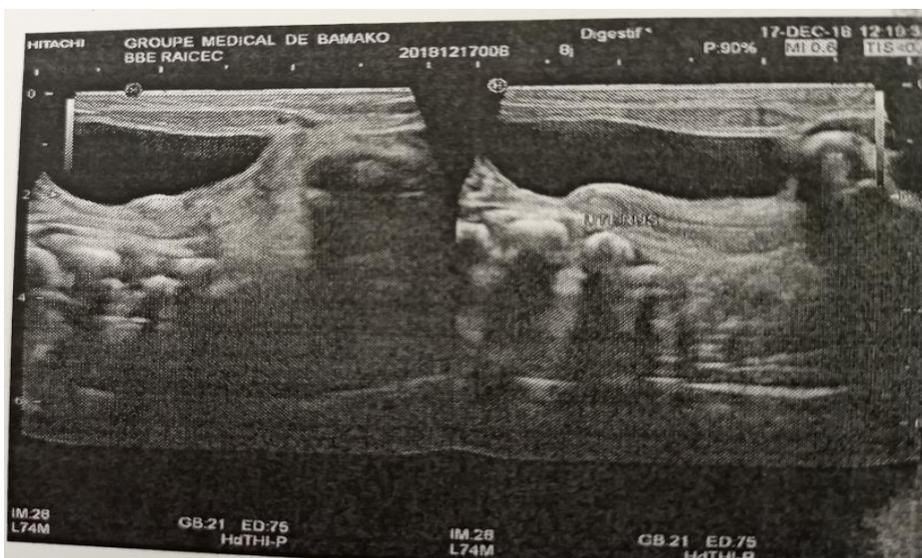
Fig 25
Absence des gonades palpables



Fig 26
Présence d'un petit orifice

L'échographie abdomino-pelvienne a été prescrite par le médecin endocrinologue du service de Médecine et d'Endocrinologie au 9^e jour de vie.

A J9, l'échographie abdomino-pelvienne a été réalisée et note



Conclusion:
L'utérus est vide, de contours réguliers et de dimensions normales
Les deux ovaires ne sont pas visualisés

Fig 27 : Ecographie abdomino-pelvienne du 9^e jour de vie

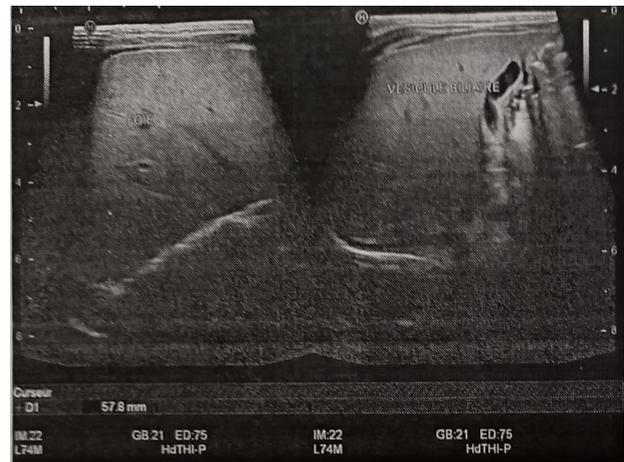
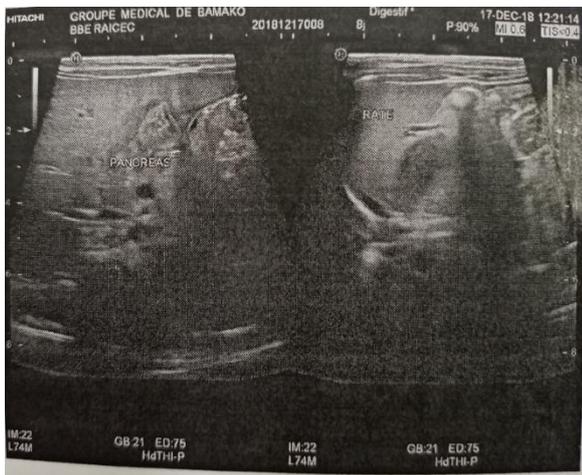
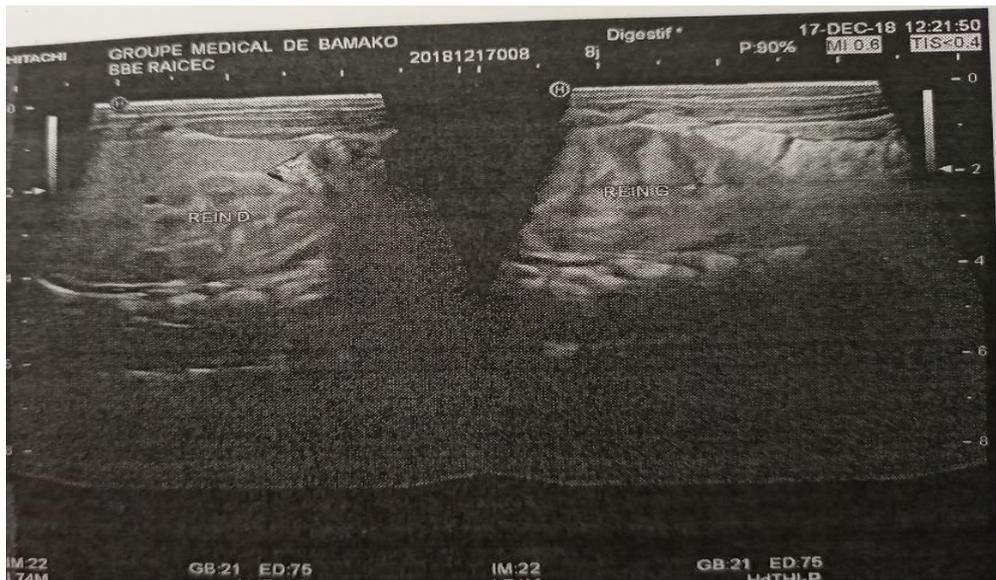


Fig 27 : Echographie abdomino-pelvienne du 9^e jour de vie

Conclusion:

Le pancréas est homogène et non augmenté de volume avec le Wirsung non dilaté.

La Rate est sans particularité.

Le péritoine est sec et les anses digestives sont souples, mobiles, compressibles sans image pathologique décelable.

Au total:

L'échographie abdominale est strictement normale, il n'est mis en évidence aucune lésion hépatobilio-pancréatique, splénique, rénale et péritonéale.

L'échographie pelvienne montre une image d'utérus. Les ovaires ne sont pas visualisés.

A J11, un syndrome de perte de sel recherché, était absent cliniquement à la naissance.

Les bilans demandés retrouvent:

- Natrémie: 138mEq/l (N=136-145)
- Potassium: **7,22mEq/l** (élevée) (N=3,30-7,40)
- Chlorémie: **109 mEq/l** (N=96-108)
- Glycémie à jeun: 0,72g/l (N=0,70-1,10)
- Calcium: **105mg/l**(N=90-107)
- Phosphorémie: 82mg/l (N=25 - 45)
- Cortisolémie de 8h: **29ng/ml** (N = 60-285)
- Testostéronémie: **1,4ng/ml (N<0,3ng/ml)**
- LH sérique: **10,2 UI/l**(N=1,5-8)
- FSH sérique: **21,7 UI/l** (N=2,9-12)
- 17bêta-oestradiol: **16pg/ml** (N=20-150)
- **17OH progestérone: 60ng/ml** (N=0-14,13)

Le **Diagnostic retenu** : **hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase,**

Traitement: Elle a bénéficié **d'hydrocortisone comprimé** à raison de 12mg/m²/jour soit 49,18mg/jour répartie en 3 prises par jour: 30mg le matin, 15mg à midi et 5mg à 16heures; lesquels comprimés sont administrés de façon dissoute dans une cuillère à café d'eau pendant 5 jours et de **la Fludrocortisone** à raison de 150µg/jour en une prise puis une surveillance stricte des signes de déshydratation pouvant orienter vers un syndrome de perte de selles a été faite.

A J22, le caryotype post-natal a identifié, 15 cellules avec 5 métaphases caryotypées. Le caryotype 46 XX montre qu'il s'agit d'une fille et le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales est évoqué. Les dosages hormonaux confirment le diagnostic de bloc en 21 hydroxylase au vu d'une 17hydroxyprogestérone élevée 60 ng/ml, un cortisol bas à 29 ng/ml. Une supplémentation hormonale a été mise en route à cet âge. La surveillance a continué et aucun trouble n'est apparu durant la surveillance clinique.

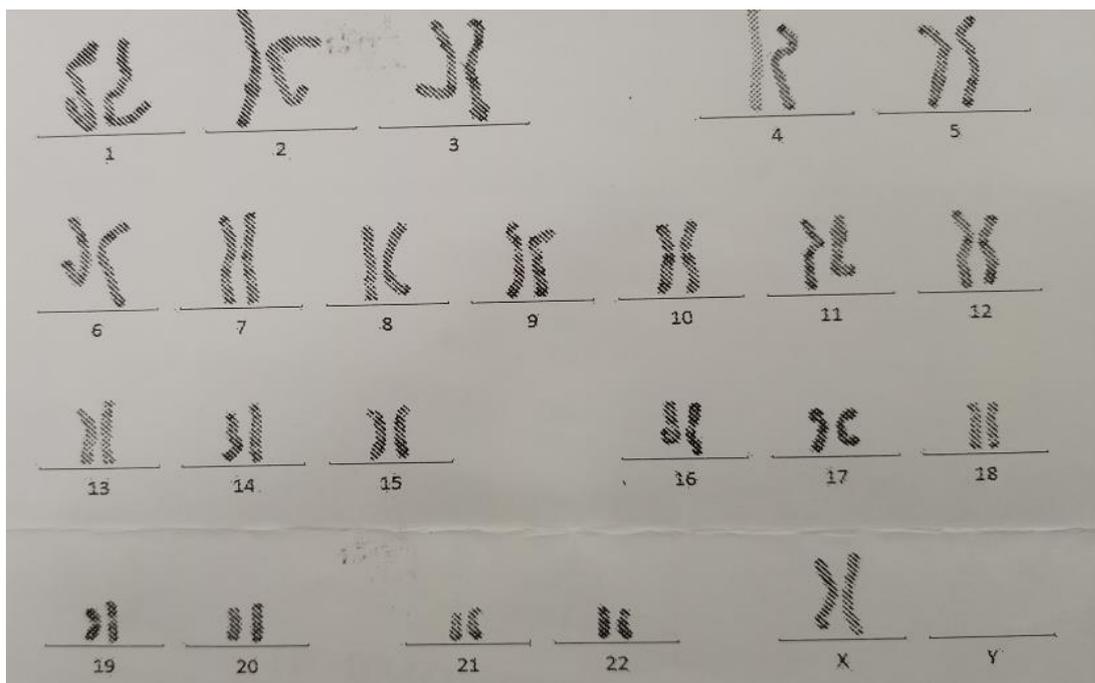


Figure 28: Caryotype du nouveau-né de R.C.D présentant un déficit en 21 OHase

Conclusion:

Caryotype féminin type 46XX sans anomalie décelée dans la limite des techniques utilisées. Ce résultat n'exclut pas les remaniements chromosomiques de petite taille. Dans ce contexte d'ambiguïté sexuelle, il convient donc au prescripteur de juger si ce résultat est acceptable ou s'il doit être vérifié sur un nouveau prélèvement et complété par des analyses complémentaires (hybridation in situ si le gène SRY est présent ou absent, biologie moléculaire pour étude du gène AR, puce à ADN). Un conseil génétique est souhaitable

A l'âge d'1an 8 mois, une nouvelle échographie abdomino-pelvienne a été réalisée.

L'échographie pelvienne retrouve les éléments suivants:

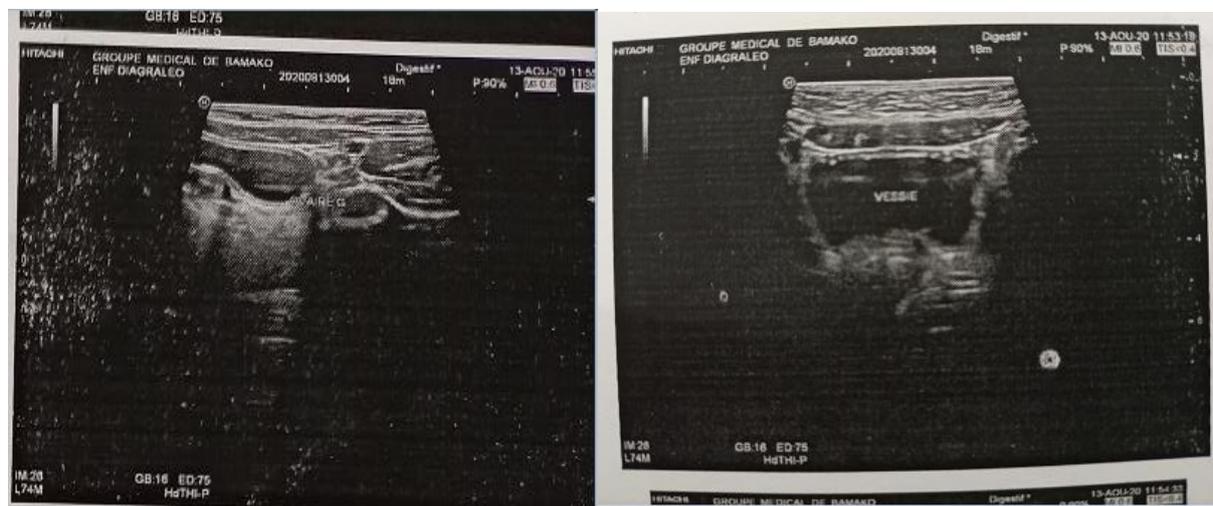
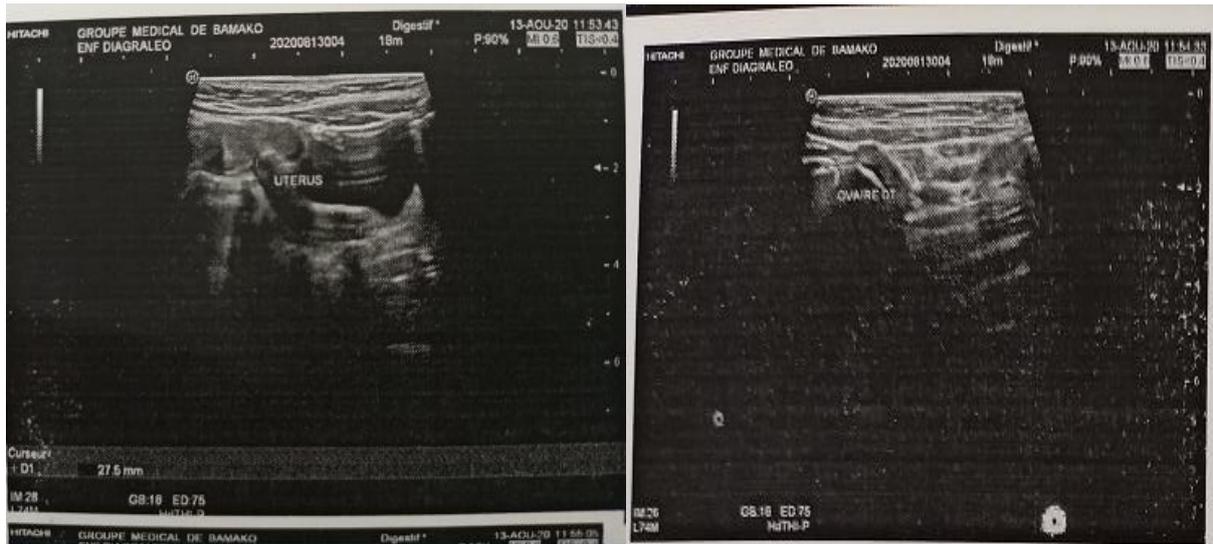


Fig 29 : Echographie pelvienne à 1 an 8 mois

Conclusion: L'échographie pelvienne ne montre pas d'anomalie utéroovarienne, péritonéale et vésicale.

L'échographie abdominale note:

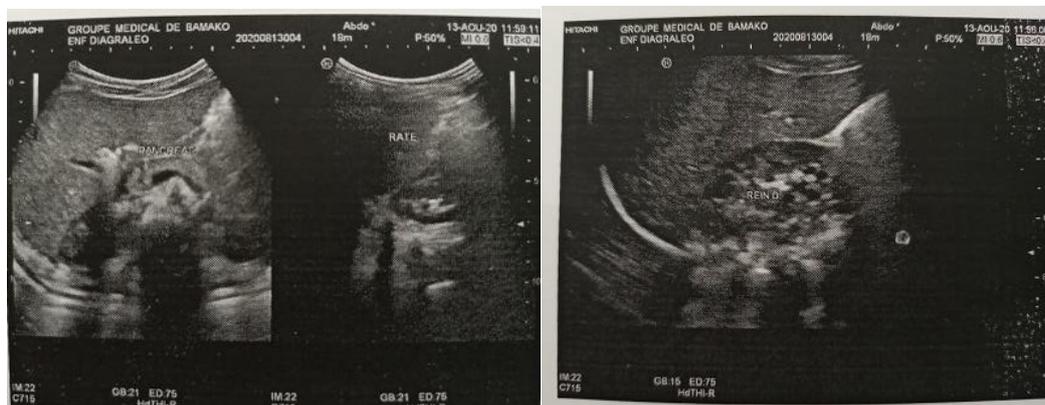




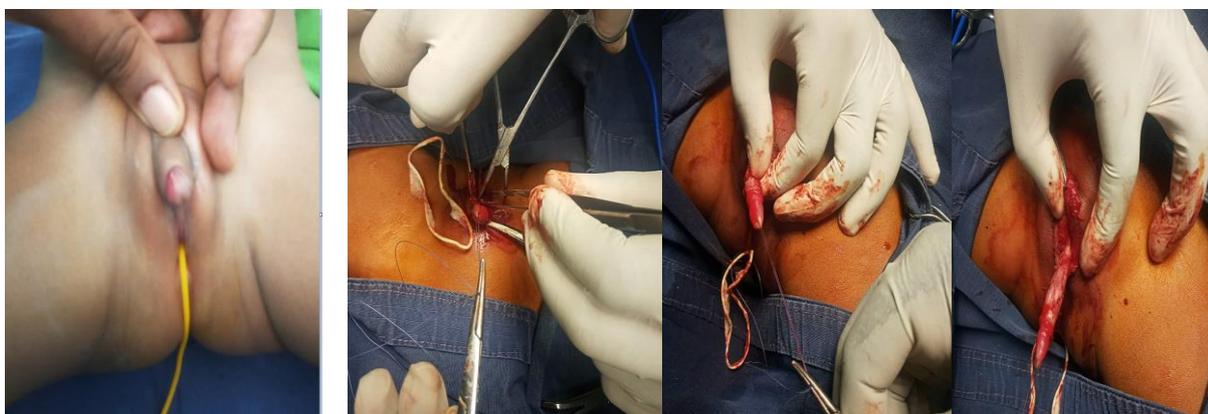
Fig 30 : Echographie abdominale à 1an 8 mois

Conclusion: L'échographie abdominale est strictement normale; il n'est mis en évidence aucune lésion hépato-bilio-pancréatique, splénique, rénale et péritonéale. Absence d'image pathologique sur l'ensemble de l'abdomen.

A l'âge de 2 ans, la patiente a été programmée pour une intervention

Le bilan préopératoire réalisé était normal avec un TP=100%, TCA=26,5 secondes, GS-Rh: O Rh+, NFS: Anémie (Hb= 11,5 g/l) microcytaire (VGM= 70,1fl) normochrome (CCMH=23pg), créatininémie= 40 μ mol/l, glycémie=0,72g/l. La décision de la consultation pré-anesthésique a été prise et faite dans les heures qui ont suivi sa consultation de suivi à l'hôpital du Mali. La patiente fut programmée au staff chirurgical pour une

Clitoridoplastie dont le protocole opératoire est le suivant:



1.Installation en décubitus dorsal sur table ordinaire sous anesthésie générale

2.Mise en place d'un fil tracteur au niveau des lèvres et du gland permettant l'exposition correcte



3. Création d'un nouvel orifice proximal pour extérioriser le néo-clitoris

Protocole opératoire de la Clitoridoplastie

- ✓ **Installation en décubitus dorsal sur table ordinaire sous anesthésie générale**
- ✓ **Mise en place d'un fil tracteur au niveau des lèvres et du gland permettant l'exposition correcte.**
- ✓ **Incision coronale, suivie de dissection plan par plan des fascias permettant une conservation du pédicule balanique car le gland fera office de clitoris.**
- ✓ **Section des corps caverneux proche de la base.**
- ✓ **Création d'un nouvel orifice proximal pour extérioriser le néo-clitoris**
- ✓ **Contrôle de l'hémostase normal**
- ✓ **Suture au Vicryl 4/0**
- ✓ **Pansement**

Elle a été transportée du bloc opératoire pour le service de neurochirurgie, où elle a séjourné pendant 7 jours. Le réveil anesthésique était bon et les

suites opératoires simples; la plaie opératoire non suintante, sans lâchage des fils de suture.

Le 1^{er} pansement effectué au 5^e jour d'hospitalisation, n'a rien noté de particulier. La plaie était propre puis la petite fille a été sortie.

L'ablation des fils de suture s'est faite au 12^e jour post-opératoire.

A 3 ans, la patiente, présente un bon état général avec une bonne croissance staturo-pondérale (poids= 17kg, taille=1mètre), envergure mesure 1,05 mètre,

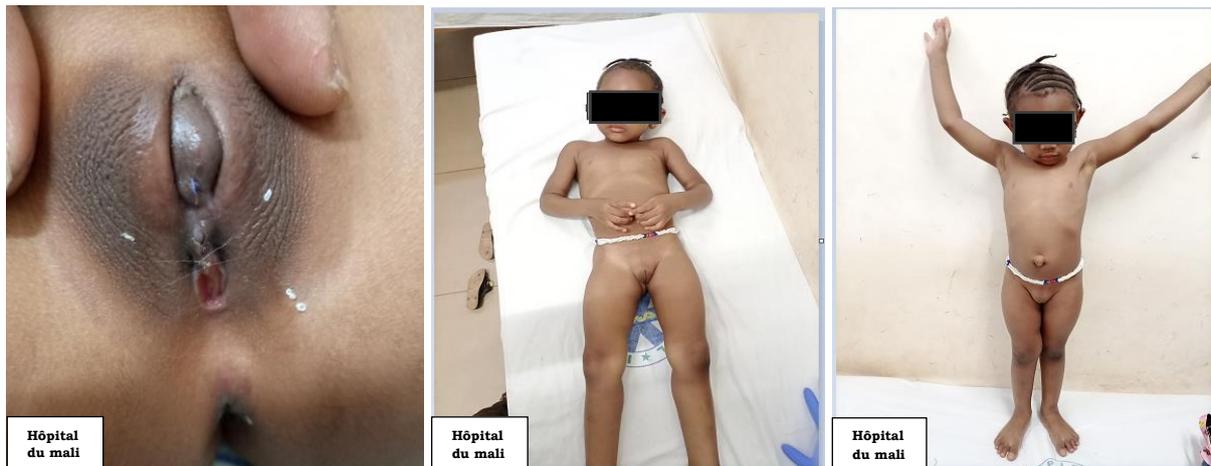
L'examen des phanères: Bonne insertion des cheveux, pas de chute de cheveux, les ongles sont fins,

Examen des muqueuses: muqueuses palpébrales colorées,

Examen Gynécologique:

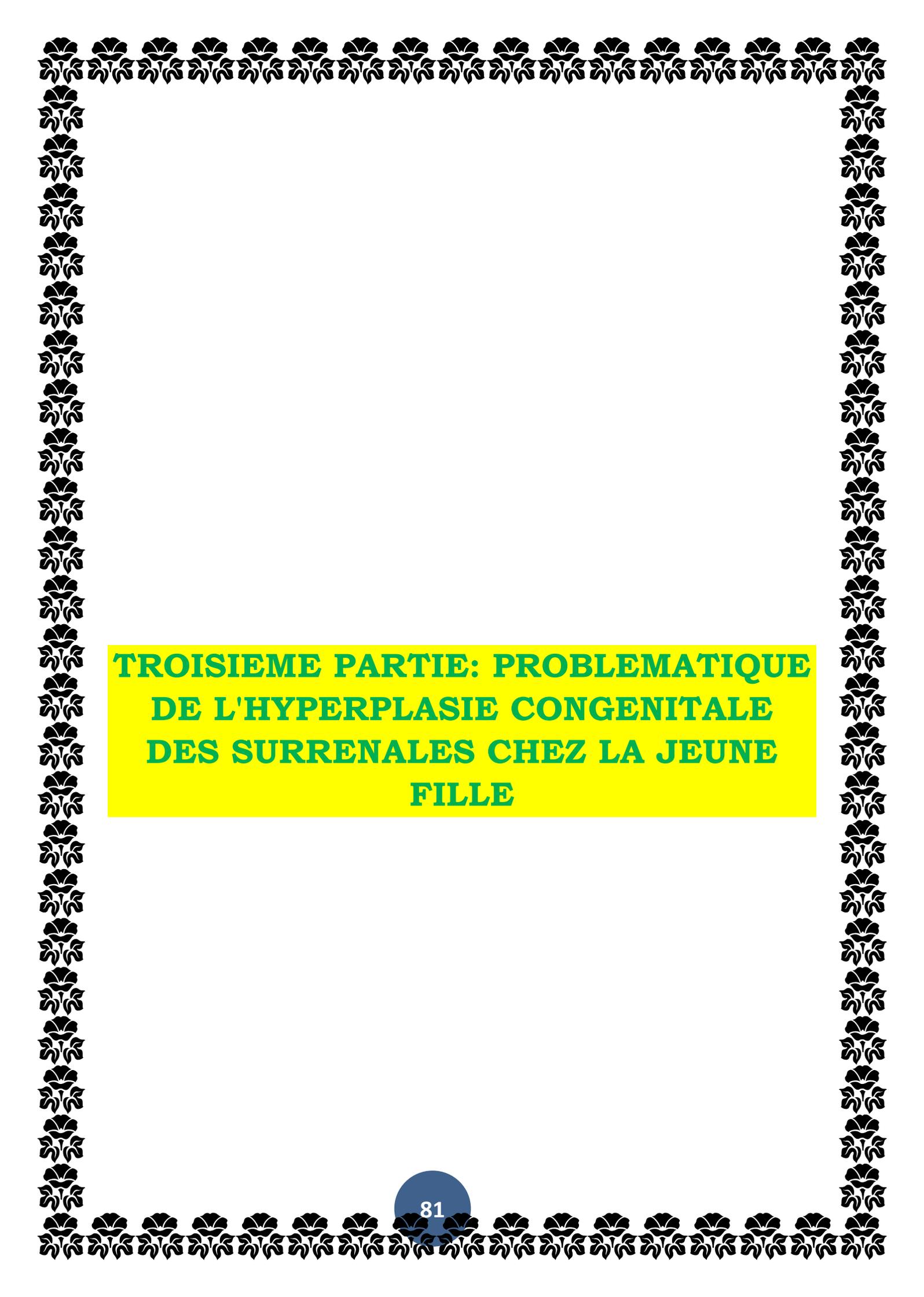
- ✓ Les aréoles mammaires sont bien insérées sans augmentation du volume du tissu glandulaire (Score de Tanner = S1P1),
- ✓ Organes génitaux externes:
 - Type féminin (présence de l'orifice vaginale avec le tissu hyménal en place, orifice urétrale présente au-dessus de l'orifice vaginale, le clitoris en place non lésé avec un fil de suture résiduel au bord inférieur), présence des petites lèvres, absence des grandes lèvres.
 - Toucher vaginal et le toucher rectal n'ont pas été réalisés
 - Distance séparant la Fourchette postérieure de l'anus: 3 cm

Examen cardio-pulmonaire, abdominal sans particularité.



Iconographie de la fille de la patiente à ses 3ans

Les termes d'ambiguïté sexuelle ou de pseudohermaphrodisme ne sont plus utilisés et ces troubles rentrent dans une classification beaucoup plus large des « Troubles du développement sexuel ou Disorder of Sexe Differentiation (DSD). La terminologie des anomalies de la différenciation sexuelle n'a cessé d'évoluer depuis le début du 20e siècle. En 2006, la conférence de consensus de Chicago [63] a abouti à une proposition de classification. Dans cette nouvelle classification, les anomalies présentées par notre patiente se définissent en 46, XX DSD.



**TROISIEME PARTIE: PROBLEMATIQUE
DE L'HYPERPLASIE CONGENITALE
DES SURRENALES CHEZ LA JEUNE
FILLE**

3 DISCUSSION

Cette observation singulière, nous permet d'aborder la discussion de la prise en charge des nouveau-nés et nourrissons atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales et plus spécifiquement des jeunes filles.

3.1 Conséquences du traitement hormonal non suivi

La mise au point du traitement médical de l'HCS s'est faite sous la pression majeure 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 surrénaliens, le traitement de l'HCS et la chirurgie plastique ont évidemment transformé le devenir de ces patientes. Par contre, les connaissances sur le devenir de ces patients une fois adultes 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. [51] Tout ceci, nous conduit à discuter de l'impact au long cours, de cette hyperandrogénie d'origine surrénalienne. L'observation rapportée souligne un suivi rigoureux voire un nomadisme médical jusqu'à ses 3 ans actuels. La perte de suivi, par les centres experts, de ces patientes après l'adolescence, ne facilite pas le recueil des données. 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 l'enfant, les objectifs du traitement

concernent la croissance staturo-pondérale, le développement pubertaire, harmonieux de la petite fille, ne sont plus d'actualité après 18 ans. 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 freination de l'hyperandrogénie liée à la suractivité surrénalienne. Le dossier présenté souligne que la prise en charge de cette patiente constitue un véritable déficit 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.

3.1.1 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 chez notre patiente et existe depuis la petite enfance. Ce profil hormonal est délétère pour la mécanique ovulatoire. En effet, environ 50% des femmes atteintes, présentent une anovulation à l'âge adulte associée à un tableau d'ovaires polykystiques, même lorsque la corticothérapie est considérée contrôler correctement l'hypersecretion surrénalienne [52]. [53] Le mécanisme physiopathologique du trouble ovulatoire dans le cadre du bloc en 21-OH n'est pas bien élucidé:

- Le rétrocontrôle 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 [54].

3.1.2 Fertilité

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

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 surrénaliens [41]. 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. [55] Les études rapportent souvent des taux bas de fécondité et de fertilité pour les femmes ayant une HCS, notamment celles ayant la 'forme classique' jugée plus sévère (avec perte de sel). Or, présenter ensemble fécondité et fertilité

amène à se concentrer sur le pourcentage des femmes ayant enfanté parmi l'ensemble des sujets sans bien distinguer les différentes raisons physiologiques, psychologiques ou sociales. Une confusion se maintient donc entre la stérilité et la fécondité, en partie en raison des problèmes inhérents à l'instrument 'taux de fécondité' qui englobe indistinctement des questions différentes: stérilité, désir d'enfant, opportunités, etc.. L'étude, publiée en anglais, relate que « seulement 17 % des femmes étudiées (6 sur 35) » (Gastaud et al. 2007, p. 1393), et 22 % de celles qui désiraient une grossesse avaient des enfants. Or, ce dernier chiffre ne reflète pas le nombre de naissances suite à des tentatives de grossesse réalisées, mais le rapport entre le nombre d'enfants nés et le nombre de femmes ayant exprimé la volonté d'en avoir.

Une autre étude française de la même année, menée par des endocrinologues parisiens, s'intéresse plus largement aux facteurs de santé des HCS tels que la densité osseuse, le taux d'hormones, l'obésité et le métabolisme. On y constate que 9 femmes sur 36 ont souhaité concevoir, et que 4 sont tombées enceinte (Bachelot et al. 2007). Selon cette étude donc, si l'on estime à 25 % le taux des femmes qui « désirent une grossesse », le taux de réussite parmi celles qui essaient de concevoir est, lui, plus élevé. Que le taux de fécondité soit bas n'indique pas nécessairement que la fertilité soit au même niveau, étudier la fertilité à partir du taux de fécondité produit ici l'impression d'une stérilité très élevée. Par conséquent, les résultats présentent des chiffres de fertilité que les auteurs considèrent comme plutôt « pessimistes » (Gastaud et al. 2007) par rapport à des publications récentes dans d'autres pays dans lesquelles les taux de fertilité

varient de 60 à 90 % (Hoepffner et al. 2004). 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,
- hypersécrétion de 17 OH progestérone par les surrénales,
- hyperandrogénisme ovarien persistant,
- oligoanovulation due à l'excès d'androgènes.

En abordant la fertilité via la fécondité, ces publications peinent à évaluer séparément deux questions néanmoins indépendantes : la stérilité, relevant plutôt du médical, et une basse fécondité, qui contient plusieurs aspects tant médicaux que sociaux ou psychologiques. Certes, parmi les facteurs mentionnés souvent comme cause d'un taux bas de fécondité se trouve la stérilité (causée par des cycles irréguliers et une dérégulation hormonale).

Mais les facteurs bien plus déterminants, tels qu'ils sont rapportés dans ces études, sont la chirurgie (nombre d'opérations dans l'enfance) ; le développement psychologique ; une activité sexuelle réduite et l'absence de partenaire ; ou un « sentiment maternel réduit » (Bachelot et al. 2007, p. 274). De plus, on y considère que les traits de « virilisation » (poils, organes génitaux, etc.) sont des « facteurs qui pourraient influencer le développement de la sexualité des jeunes filles et femmes avec hyperplasie et diminuer leur attractivité physique pour les partenaires » (Gastaud et al. 2007, p. 1391).

Un autre élément qui apparaît comme défavorable à la fécondité relève du fait que « même si la plupart des femmes avec HCS s'identifient comme

femme, elles auraient un risque élevé de dysphorie de l'identité de genre » comme l'exprime l'une des psychologues ayant le plus travaillé sur la question aux États-Unis et en Angleterre (Hines et al. 2004). Dès lors, l'infertilité et la non-fécondité deviennent un objectif à long terme qu'on doit « prévenir » (Bachelot et al. 2007) dès l'enfance et l'adolescence.

3.1.3 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 [56]. 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. [57] Malheureusement, dans notre observation, 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 corticoïdes [58] ou le contrôle hormonal [59].

Par contre, notre patiente Melle R.D. ne présente aucun signe actuel d'hyperandrogénie ormis la virilisation des OGE(clitoris) avec un déficit en cortisol pour lequel elle a été substituée en Corticoïdes de synthèse. Le suivi médical se poursuit toujours.

3.1.4. Impact sur la sexualité

Des études scientifiques encore insuffisantes montrent que les personnes intersexuées ayant été médicalement prises en charge durant l'enfance, présentent davantage de détresse et de difficultés sur le plan affectif, physique et social que des personnes non intersexuées (59).

Les adolescentes et jeunes adultes présentant une HCS vont développer une masculinisation avec hypertrophie musculaire, hirsutisme et acné à l'âge adulte du fait de l'hyperandrogénie. Cette masculinisation et ces modifications corporelles influenceront le développement de la sexualité chez ces patientes. [60]. 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 [61]; 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. Une étude menée à l'hôpital Necker tente d'évaluer les résultats pour des « pseudo-hermaphrodites masculins » et des « vrais hermaphrodites » élevés en fille ou en garçon (Nihoul-Fékété et al. 2006) 15. Le groupe étudié, comporte 63 personnes nées avant 1991, dont la moitié environ ont été vues pour la dernière fois alors qu'elles étaient encore mineures. Des problèmes physiques majeurs y sont rapportés : les vagins trop courts, un

développement anormal des seins, des nécroses du clitoris, un pénis trop petit, etc. Dans cette étude, le protocole de suivi est extrêmement court et centré sur l'aspect anatomique. Quant à la sexualité, on ne voit apparaître aucune question qui traite du plaisir des femmes et de la sensibilité du clitoris, alors que les hommes sont interrogés sur les érections et les éjaculations. En général, pour les individus élevés en garçons, le critère de la vie sexuelle est le fait d'avoir des rapports sexuels avec pénétration. Cependant, les entretiens effectués dans ces études ont permis de mettre en lumière que l'insatisfaction rapportée appartient en grande partie à des difficultés sociales. Les personnes étudiées disent avoir des problèmes d'évitement sexuel, de non-communication et un manque de confiance en soi pour s'engager dans des rapports hétérosexuels vaginaux. De plus, une grande étude anglaise (Arlt et al. 2010) montre que 46 % des femmes avec HCS ne sont pas contentes de leur vie sexuelle (alors que seulement 26 % sont préoccupées par leur fertilité). Les données obtenues ont nourri le débat autour des chirurgies des enfants intersexués et en particulier sur la vaginoplastie. Comme l'explique Morgan Holmes (2002), les vagins construits sont susceptibles de s'effondrer, de provoquer des sténoses, de garder des cicatrices sévères ; de présenter une moindre sensation nerveuse ; de ne pas se lubrifier de façon adéquate et de manquer d'élasticité. Avec le temps, on voit néanmoins apparaître le besoin d'évaluer plus que l'esthétique, la qualité des rapports sexuels, et plus que la fonction de pénétration, le plaisir, y compris celui des femmes. Le désir, l'orgasme et la satisfaction globale de la vie sexuelle et sociale deviennent ainsi des facteurs importants que les médecins doivent prendre en compte. Melle R.D, n'a pas subi de

vaginoplastie car le vagin était bien constitué sans fistule vésico-vaginale et les OGI féminin étaient bien constitués.

3.2 Problèmes de la prise en charge des filles porteuses d'HCS.

Depuis la naissance et à tous les âges de la vie, la prise en charge des filles porteuses d'HCS pose de nombreux problèmes.

3.2.1. A la naissance: l'assignation du sexe.

C'est à la naissance que se fera le choix du sexe pour ces nourrissons, nés porteurs d'une anomalie des OGE.

❖ Vécu des parents et devenir psychosexuel des enfants.

Du point de vue du vécu immédiat pour les parents, et, ultérieur pour ces enfants, en devenir de femmes, la réalité n'a pas changé: la confrontation à l'annonce d'une anomalie génitale engendre inmanquablement un traumatisme pour l'enfant et sa famille. [64]. Les conséquences psychiques que cette situation peut entraîner chez les parents sont au cœur de l'avenir identitaire psychosexuel de ces enfants. En effet, la perte du rapport sexué est un puissant perturbateur des relations précoces parents-enfants [65]. Les plus grands risques qu'encourent ces enfants sont ceux d'une pathologie de la construction du Soi, conséquences à la fois de la déstructuration du lien dans les relations précoces et de l'incertitude identitaire qui peut infiltrer ces relations.

3.2.2 Petite enfance: la chirurgie de féminisation

3.2.2.1 Point de vue classique.

Classiquement et jusqu'à ces dernières années, la possibilité d'une fonction ovarienne normale, d'un appareil génital intègre, constituaient des arguments majeurs pour décider, que dans tous les cas, les filles (46, XX) soient élevées dans le sexe féminin. Par ailleurs, chirurgiens, pédiatres et psychiatres s'accordaient sur le fait que la correction chirurgicale des OGE devait être réalisée le plus tôt possible de façon à faire disparaître le doute sur le sexe de l'enfant dans l'esprit des parents. Il était également considéré que l'apparence externe du corps jouait un rôle fondamental dans l'acquisition de l'identité sexuelle. Comme nous l'avons vu, les connaissances actuelles concernant les paramètres déterminant de l'identité sexuelle permettent d'entrevoir la complexité de cette construction et de sa pérennité. [66] Ainsi, dans le cas de notre patiente, l'assignation du sexe s'est faite dans le sens féminin et l'indication d'une chirurgie de féminisation a été posée dans le jeune âge.

3.2.2.2 La chirurgie aujourd'hui.

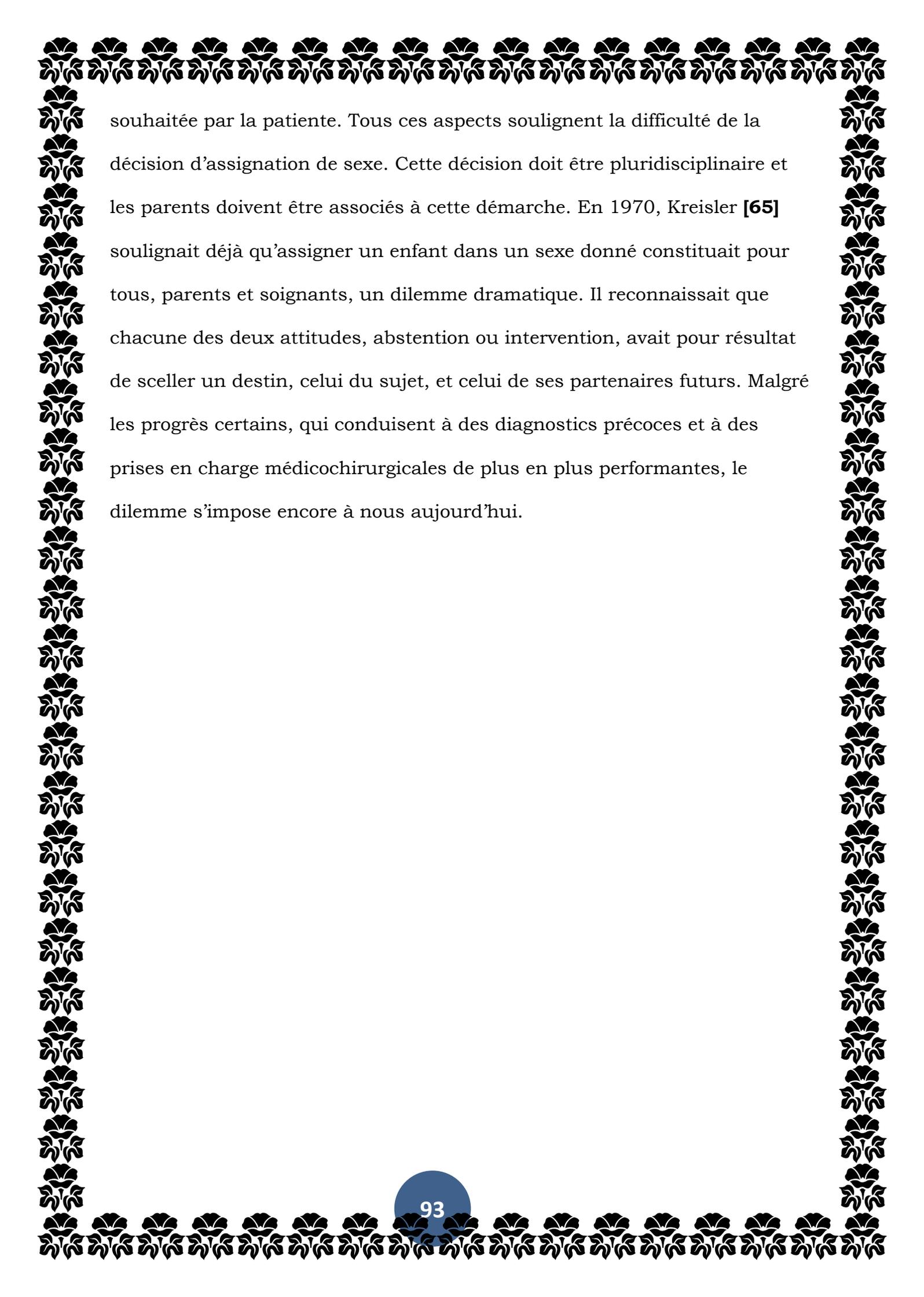
Il n'existe pas de consensus actuel concernant la prise en charge chirurgicale de ces enfants. Si la majorité des chirurgiens préfèrent réaliser une reconstruction chirurgicale complète (clitoridoplastie, périnéoplastie et vaginoplastie) pendant les premiers mois de la vie, d'autres proposent de repousser ultérieurement la vaginoplastie. [66]. Même si ces techniques de féminisation ont beaucoup évolué depuis ces vingt dernières années, la génitoplastie pour HCS reste une intervention difficile qui demande de l'expérience et un environnement pédiatrique multidisciplinaire. Dans la plupart des cas, une révision vaginale est nécessaire à la puberté,

principalement pour élargir l'introitus trop étroit ou pour une reconstruction vaginale plus extensive. Comme nous l'avons souligné, il existe un réel manque de données objectives concernant les résultats à long terme des techniques de féminisation. Plusieurs auteurs rapportent des résultats à long terme décevants [68] et certains chirurgiens demandent dans ce domaine aux cliniciens de revoir la pratique. [67]. Selon cet auteur, la chirurgie ne serait pas toujours nécessaire. Le problème majeur rencontré par ces chirurgiens dans l'indication de la chirurgie est le manque de connaissances concernant les paramètres déterminants de l'identité sexuelle. [66]

Dans le cas de Melle R.D., la question de la nécessité d'une intervention de féminisation peut se discuter. Ce nourrisson a été d'emblée déclaré de sexe féminin et nommé C. depuis sa naissance avec pour diagnostic une anomalie des OGE stade III de Prader. Son parcours médical et psychologique ne montre pour le moment aucune difficulté liée à une prise en charge systématique et séquentielle qui sera bénéfique pour elle.

3.2.2.3 Période pré pubertaire et adolescence.

Ce sont les périodes où l'hyperandrogénie s'installe, comme dans le cas de notre patiente. Ainsi, dès l'adolescence, elle a fait l'expérience des effets de taux d'androgènes similaires à ceux présents chez l'adulte jeune masculin, conduisant à la croissance du tissu prostatique. L'impact bénéfique des taux hormonaux élevés en androgènes ne peut être psychologiquement quantifié. Ceci pourrait participer aux difficultés d'observance du traitement à visée anti-androgénique qui inhibe une sexualité (voire une bisexualité ?) peut-être

A decorative border of repeating black floral motifs surrounds the page. The motifs are stylized, resembling small flowers or leaves, and are arranged in a continuous line along all four edges of the page.

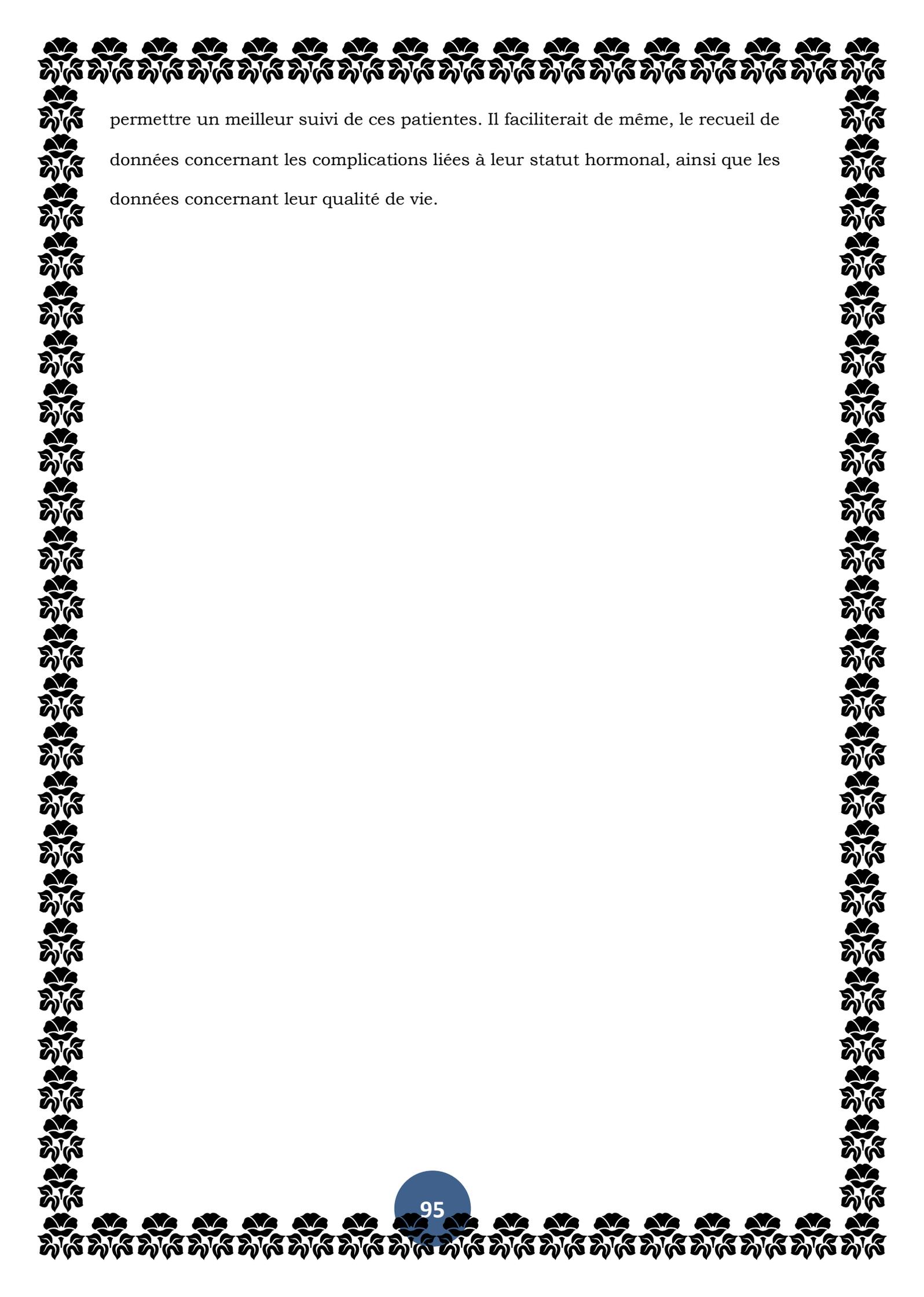
souhaitée par la patiente. Tous ces aspects soulignent la difficulté de la décision d'assignation de sexe. Cette décision doit être pluridisciplinaire et les parents doivent être associés à cette démarche. En 1970, Kreisler [65] soulignait déjà qu'assigner un enfant dans un sexe donné constituait pour tous, parents et soignants, un dilemme dramatique. Il reconnaissait que chacune des deux attitudes, abstention ou intervention, avait pour résultat de sceller un destin, celui du sujet, et celui de ses partenaires futurs. Malgré les progrès certains, qui conduisent à des diagnostics précoces et à des prises en charge médicochirurgicales de plus en plus performantes, le dilemme s'impose encore à nous aujourd'hui.

Conclusion

L'hyperplasie congénitale des surrénales est toujours, en 2021, une maladie difficile à prendre en charge. La première décision à laquelle les équipes pédiatriques 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.

L'assignation au sexe féminin a longtemps été posée pour raisons psychosociales.

La chirurgie génitale que cette décision implique, en restaurant l'apparence de l'appareil génital, devait permettre de confirmer le genre assigné, et ainsi d'aider au développement d'une image du corps typique du genre et d'éviter un stigmate social. L'étude récente du devenir de ces enfants est à l'origine d'une prise de conscience des équipes multidisciplinaires prenant en charge ces petites filles: 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 constituent des facteurs freinateurs de la qualité de vie de ces patients; ce qui ne concrétise en rien les efforts des médecins pour se porter à la pointe du traitement de HCS et préparer les patients à une vie adulte optimale. Malgré les progrès de la prise en charge pédiatrique, la plupart des patientes restent exposées à un excès d'androgènes ayant un impact défavorable, tant sur le plan somatique que psychosexuel. Les androgènes modifiant leur sexualité, elles se retrouvent confrontées au questionnement concernant leur identité sexuelle. Les incertitudes et l'ambivalence qu'elles ressentent les amènent vers une non compliançe du traitement, ce qui majore évidemment leur hyperandrogénie. Au-delà de la surveillance du traitement freinateur, l'objectif de l'endocrinologue, est alors orienté par le souci que la patiente ne soit pas perdue de vue et puisse bénéficier d'une prise en charge optimale des complications éventuelles de l'hyperandrogénie. La création de centres de référence avec prise en charge pluridisciplinaire devrait

A decorative border consisting of a repeating pattern of stylized black flowers and leaves, framing the page on all four sides.

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.

RECOMMANDATIONS

Aux autorités :

- Un meilleur équipement des hôpitaux de référence notamment en matériel d'exploration biologique et en matériel nécessaire pour la détermination du caryotype
- La formation des accoucheuses, sages-femmes, médecins pour qu'ils puissent reconnaître tôt les états intersexués
- La formation de chirurgiens plastiques pour la correction des anomalies des OGE
- La recommandation d'un conseil génétique avant le mariage.

Au personnel socio-sanitaire :

- La réalisation d'une échographie pelvienne et d'un dosage des hormones sexuelles dans le sang devant toute anomalie des OGE.
- La vigilance des obstétriciens et pédiatres pour ne pas passer à côté d'un diagnostic des anomalies de la différenciation sexuelle ou d'une HCS en période pré et néonatale.
- La prise en charge collégiale des cas d'HCS.
- La sensibilisation des parents sur l'effet de certains médicaments pendant la grossesse.

Aux parents et aux malades :

- L'attribution de prénom neutre lorsqu'il y a des doutes sur le sexe de l'enfant.
- Inciter à la consultation précoce afin de permettre la prise en charge, la meilleure pour le patient
- Eviter les mariages consanguins

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Samara-Boustani D., Bachelot A., Pinto G., Thibaud E., Polak M., Touraine P. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-20, 2017
2. BAILLIÈRE J.-B. « Apparences viriles chez une femme » ; Paris, 1866. Vol. série2, n°25,.
3. ADDISON T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. London : Highley, 1855.
4. BROWN-SEQUARD C. « Recherches expérimentales sur la physiologie des capsules surrénales ». arch.gen.med. 1856. Vol. 8, p.385-401
5. HECKETSWEILER PHILIPPE. « Histoire de la médecine». In : Histoire de la médecine. Editions Ellipses , 2010. p354.
6. BARIETY M., COURY C. « Apert et Gallais». In : Histoire de la médecine.1963. p.557.
7. HAZARD J. « Découverte des hormones surrénales». Histoire des sciences médicales . 2004. Vol. XXXVIII, n°4.[14]WILKINS L.,
8. LEWIS R. A., KLEIN R., ROSEMBERG E. «The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia». Bull Johns Hopkins Hosp. avril 1950. Vol. 86, n°4, p.249-252.
9. 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.
10. BONGIOVANI AM, EBERLEIN WR, CARLA J. «studies on the metabolism of the adrenal steroids in the adrenogenital syndrome». j. Clin. Endocr. 1954. Vol. 14, p.409.
11. CHILDS B., GRUMBACH M. M., VAN WYK J. J. «Virilizing adrenal hyperplasia; a genetic and hormonal study». J. Clin. Invest. février 1956. Vol. 35, n°2, p.213-222.
12. DECOURT J., JAYLE M. F. ann d'endocrinol. 1957. Vol. 18, p.146.
13. BINOUX M., GIRARD F., PHAM-HUU-TRUNG M. T., CANLORBE P. D., MOZZICONACCI P. «[Hypophyseal-adrenal regulation in congenital adrenal hyperplasia (study of plasma corticotropic activity in 24 patients)]». Arch. Fr. Pediatr. avril 1967. Vol. 24, n°4, p.369-397.

14. DUPONT B., OBERFIELD S. E., SMITHWICK E. M., LEE T. D., LEVINE L. S. «Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)». *Lancet*. 24 décembre 1977. Vol. 2, n°8052-8053, p.1309-1312.
15. WHITE P. C., CHAPLIN D. D., WEIS J. H., DUPONT B., NEW M. I., SEIDMAN J. G. «Two steroid 21-hydroxylase genes are located in the murine S region». *Nature*. 29 décembre 1984. Vol. 312, n°5993, p.465-467.
16. WHITE P. C., SPEISER P. W. «Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency». *Endocr. Rev.* juin 2000. Vol. 21, n°3, p.245-291.
17. SALFI V., VENTURA T., CARACENI D. «Follicles development in the foetal human ovary». *Experientia*. 15 avril 1979. Vol. 35, n°4, p.543-544.
18. DREWS U., SULAK O., SCHENCK P. A. «Androgens and the development of the vagina». *Biol. Reprod.* octobre 2002. Vol. 67, n°4, p.1353-1359.
19. BARRIÈRE P., LANGLOIS M.-L., MIRAILLÉ S., JEAN M. *Embryologie de l'appareil génital féminin*. EMC. 2007. Vol. 10-A-08,.
20. LARSEN W. J., SCHOENWOLF G. C., BLEYL S., DHEM A., MILAIRE J. *Embryologie humaine*. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2011. ISBN: 978-2-8041-6174-3.
21. GEORGE F. W., WILSON J. D. «Conversion of androgen to estrogen by the human fetal ovary». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* septembre 1978. Vol. 47, n°3, p.550-555.
22. KOFF A. K. «Development of the vagina in the human fetus». *Contrib Embryol.* septembre 1933. Vol. 24, n°140, p.59-91. SHAPIRO E., HUANG H. Y., WU X. R. «Uroplakin and androgen receptor expression in the human fetal genital tract: insights into the development of the vagina». *J. Urol.* septembre 2000. Vol. 164, n°3 Pt 2, p.1048-1051.
23. SHAPIRO E., HUANG H., WU X.-R. «New concepts on the development of the vagina». *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004. Vol. 545, p.173-185.
24. BULMER D. «The development of the human vagina». *J. Anat.* octobre 1957. Vol. 91, n°4, p.490-509.
25. HOANG-NGOC MINH, HERVÉ DE SIGALONY J. P., SMADJA A., ORCEL L. «[New findings on the embryogenesis of the vagina]». *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1989. Vol. 18, n°5, p.587-594.
26. MCNUTT N. S., JONES A. L. «Observations on the ultrastructure of cytodifferentiation in the human fetal adrenal cortex». *Lab. Invest.* juin 1970. Vol. 22, n°6, p.513-527.

27. LANGLOIS D., LI J. Y., SAEZ J. M. «Development and function of the human fetal adrenal cortex». J. Pediatr. Endocrinol. Metab. décembre 2002. Vol. 15 Suppl 5, p.1311-1322.
28. SERÓN-FERRÉ M., LAWRENCE C. C., SIITERI P. K., JAFFE R. B. «Steroid production by definitive and fetal zones of the human fetal adrenal gland». J. Clin. Endocrinol. Metab. septembre 1978. Vol. 47, n°3, p.603-609.
29. FOLLIGAN K., BOUVIER R., TARGE F., MOREL Y., TROUILLAS J. «Development of the human adrenal glands». Ann. Endocrinol. (Paris). septembre 2005. Vol. 66, n°4, p.325-332.
30. FOLLIGAN K., BOUVIER R., TARGE F., MOREL Y., TROUILLAS J. «Development of the human adrenal glands». Ann. Endocrinol. (Paris). septembre 2005. Vol. 66, n°4, p.325-332.
31. MOREL Y., MALLET D., DIJOUX F., TROUILLAS J., TARDY V., MICEL-CALEMARDL. «Gènes du développement de la surrénale». In : Surrénales de l'enfant , 2003. p. 77-94.
32. MILLER AND AUCHUS . The molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocrine Reviews 2011, 32: 811-51. Stryer. 17/18.
33. WHITE P. C. «Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls». J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116, n°4, p.872-874
34. SIITERI P. K., WILSON J. D. «Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo». J. Clin. Endocrinol. Metab. janvier 1974. Vol. 38, n°1, p.113-125.
35. HUGHES I. A. «Intersex». BJU Int. novembre 2002. Vol. 90, n°8, p.769-776.
36. KRONE N., HANLEY N. A., ARLT W. «Age-specific changes in sex steroid biosynthesis and sex development». Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 21, n°3, p.393-401.
37. 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.
38. 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.
39. MERKE D. P., BORNSTEIN S. R. «Congenital adrenal hyperplasia». *Lancet* . 18 juin 2005. Vol. 365, n°9477, p.2125-2136.
40. 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.
41. 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.
42. 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.* 1992 Aug ; 90(2) : 584-95.
43. 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.
44. 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.
45. MILLER W. L., MOREL Y. «The molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency». *Annu. Rev. Genet.* [En ligne]. 1989. Vol. 23, p.371-393.
46. WHITE P. C., TUSIE-LUNA M. T., NEW M. I., SPEISER P. W. «Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21)». *Hum. Mutat.* . 1994. Vol. 3, n°4, p.373-378.
47. 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.
48. 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.

49. BARRIÈRE P., LANGLOIS M.-L., MIRAILLÉ S., JEAN M. Embryologie de l'appareil génital féminin. EMC. 2007. Vol. 10-A-08,.
50. LARSEN W. J., SCHOENWOLF G. C., BLEYL S., DHEM A., MILAIRE J. Embryologie humaine. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2011. ISBN: 978-2-8041-6174-3.
51. HUGHES I. A. «Congenital adrenal hyperplasia: a lifelong disorder». Horm. Res. 2007. Vol. 68 Suppl 5, p.84-89.
52. 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.
53. JÄÄSKELÄINEN J., HIPPELÄINEN 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. BACHELOT A., PLU-BUREAU G., THIBAUD E., LABORDE K., PINTO G., SAMARA D., NIHOUL-FÉKÉTÉ C., KUTTENN F., POLAK M., TOURAINE 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.
59. HAGENFELDT K ET AL. Eur J Endocrinol. 2000. Vol. 143, p.667.

60. 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.
61. 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.
62. Morel Y, Mallet D, Menassa R. La différenciation sexuelle du fœtus. *Méd Clin Endocrinol Diabète* 2006;2-10 (n°hors série).
63. HUGHES I. A., HOUK C., AHMED S. F., LEE P. A. «Consensus statement on management of intersex disorders». *J Pediatr Urol* 2006. Vol. 2, n°3, p.148-162.
64. MICHEL A., WAGNER C., JEANDEL C. « l'annonce de l'inter sexualité : les enjeux psychiques.» *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 6 Vol. 56, 2008, p.365-369.
65. RAJON A.M. «Ce que nous apprennent les parents d'enfants porteurs d'ambiguïté génitale.» *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 2008. Vol. 56, p.370-376.
66. 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.
67. CREIGHTON S., MINTO C. « Managing intersex ». *BMJ*. 2001. Vol. 323, n°7324, p.1264-5.
68. DAVIES M. C., CREIGHTON S. M., WOODHOUSE C. R. J. « The pitfalls of vaginal construction ». *BJU Int*. Juin 2005. Vol. 95, n°9, p.1293-1298.
69. Young J, Tardy V, de la Perrière A-B, Bachelot A, Morel Y, French Society of Endocrinology. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010;71:14-8. doi:10.1016/j.ando.2009.12.009
70. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1233-57. doi:10.1210/jc.2018-00241.
71. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier M-B.(2010). *Les traitements antiandrogènes*, Elsevier Masson SAS 2010, 71(1),.

72. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:642–6. doi:10.1210/jcem-70-3-642.
73. Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. [Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate]. *Klin Wochenschr* 1990;68:597–601.
74. Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome. ANSM. 2018. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcuret-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-l-ANSMpublie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-information> (accessed July 2, 2019).
75. Haute Autorité de Santé - ALD hors liste - Hyperplasie congénitale des surrénales. 2011. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1058546/ald-hors-liste-hyperplasie-congenitale-dessurrenales?xtmc=hyperplasie%20cong%C3%A9nitale%20des%20surr%C3%A9nales&xtcr=1 (accessed July 2, 2019).
76. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3451–6. doi:10.1210/jc.2006-0062.
77. Bachelot A, Touraine P. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2014;43:428–37. doi:10.1016/j.lpm.2013.10.006.
78. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1570–8. doi:10.1210/jc.2008-1582.
79. Morel Y, Tardy V, Costa J-M, Forest MG, David M. [21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies]. *Ann Endocrinol* 2003;64:456–70.
80. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Golmard J-L, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1182–90. doi:10.1210/jc.2009-1383.
81. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Schachter-Davidov A, Israel S, Weintrob N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: Time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:552–6. doi:10.1111/cen.13429.

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : ATTIKLEME

PRENOMS: Sèmèvo Mensanh

NATIONALITE : Béninoise

TITRE DU MEMOIRE : Suivi d'un Bloc en 21-Hydroxylase dans le Service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali

ANNEE ACADEMIQUE : 2021-2022

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako, à la faculté de médecine et d'Odonto-Stomatologie

PAYS D'ORIGINE : Bénin

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de médecine et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

SECTEUR D'INTERET : Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition

RESUME :

Contexte :

Introduction : Les déficits enzymatiques surrénaliens ou hyperplasie congénitale des surrénales sont un groupe de troubles autosomiques récessifs héréditaires caractérisés par un déficit complet ou partiel d'une des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne et entraînant selon l'enzyme atteinte, un défaut de synthèse d'une ou de certaines hormones et parfois un excès de synthèse d'autres. Le **déficit en 21-hydroxylase constitue la principale cause d'HCS**. Le but de notre étude était de décrire l'aspect clinique et thérapeutique de ce cas de bloc en 21 hydroxylase suivi dans le service de médecine et d'endocrinologie.

Méthodologie : notre étude était une étude longitudinale allant de Décembre 2018 à Octobre 2021 (soit 3 ans).

Résultats : 1 cas consultant a été colligé dont le suivi s'est fait depuis ses 8 jours à ses 3 ans. La patiente était de phénotype féminin confirmé par le caryotype:46 XX.

Au plan clinique la patiente de phénotype féminin présentait une anomalie des organes génitaux externes (hypertrophie clitoridienne), grandes lèvres et petites lèvres fusionnant donnant l'aspect de bourses et la présence d'un orifice vaginal et urétral.

A l'imagerie, dont l'échographie abdomino-pelvienne, on note: la présence d'une image d'utérus et les organes intra-abdominaux sont sans anomalie décelable.

La prise en charge médicale axée sur l'hormonothérapie substitutive s'est faite à 11 jours de vie à base d'hydrocortisone et de la Fludrocortisone pendant une courte durée. La chirurgie s'est faite en 1 temps et a consisté en une clitoridoplastie à 2 ans

Conclusion : Les blocs enzymatiques surrénaliens ou HCS bien que relativement rares, existent au Mali et partout dans le monde.

MOTS CLES : Suivi- Bloc en 21-hydroxylase-traitement-Hôpital du Mali

MATERIAL SAFETY DATA SHEET

NAME: ATTIKLEME

FIRST NAMES: Sèmèvo Mensanh

NATIONALITY: Beninese

TITLE OF THE MEMORY: Followed by a block in 21 hydroxylase in the medicine and endocrinology department of the hospital of Mali

ACADEMIC YEAR: 2021-2022

CITY OF SUPPORT: Bamako, at the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology

COUNTRY OF ORIGIN: Benin

PLACE OF DEPOSIT: Library of the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology of Bamako

AREA OF INTEREST: Endocrinology, Metabolic Diseases and Nutrition

SUMMARY:

Context:

Introduction: Surrenal enzymatic deficits or congenital adrenal hyperplasia including a group of inherited autosomal recessive disorders characterized by a complete or partial deficit of one of the enzymes of adrenal steroidogenesis and resulting, depending on the enzyme involved, a synthesis defect of one or more some hormones and sometimes an excess of others. The 21 hydroxylase deficiency is the main cause of HCS. The aim of our study was to describe the clinical and therapeutic aspect of this case of block in 21 hydroxylase followed in the department of medicine and endocrinology.

Methodology: our study was prospective and descriptive from December 2018 to October 2021 (3 years).

Results: 1 consultant case was collected and followed up from 8 days to 3 years old. The patient was of female phenotype confirmed by karyotype: 46 XX.

Clinically, the female patient presented an abnormality of the external genitalia (clitoral hypertrophy), labia majora and labia minora merging giving the appearance of bursaries and the presence of a vaginal and urethral orifice.

On imaging, including abdomino-pelvic ultrasound, we note: the presence an image of uterus and intra-abdominal organs are without detectable abnormalities.

The medical management focused on hormone replacement therapy was made at 11 days of life with hydrocortisone and Fludrocortisone for a short period. The surgery was done in one stages which consisted of an a clitoridoplasty at 2 years old.

Conclusion: Adrenal enzyme blocks or HCS although relatively rare, exist in Mali and throughout the world.

KEYWORDS: Monitoring- Block in 21-hydroxylase-treatment-Hôpital du Mali