



Cas Clinique

Bloc en 21 Hydroxylase chez un Enfant Malien : À Propos d'un Cas

21-Hydroxylase Enzyme Block in a Malian Child: A Case Report

DS Sow¹, A Koné¹, Attikleme SM¹, MB Diallo¹, M Mariko¹, B Traoré¹, AA Drago³, DY Traoré¹, S Fofana¹, AT Touré², AT Sidibé¹

Affiliations

1. Service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali
2. Service de Diabétologie du Centre de Santé de Référence de la Commune V
3. Service de Diabétologie du Centre de Santé de Référence de la Commune I.

Auteur correspondant

Dr Djénèba Sylla

Email : djnbasy1@yahoo.fr

Mots clés : Suivi, Bloc en 21 Hydroxylase-, Traitement, Hôpital du Mali

Keywords : Monitoring , Block in 21 Hydroxylase , Treatment, Hospital in Mali

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent un premier cas de bloc enzymatique en 21 hydroxylase diagnostiqué et suivi depuis l'âge de 8 jours jusqu'à 3 ans au Mali et responsable de la virilisation des organes génitaux externes. Il s'agissait d'un nourrisson âgé de 8 jours sans antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux connus, venu en consultation externe en endocrinologie pour une clitoridomégalie découverte après accouchement. Il n'y avait pas de notion de prise d'androgène pendant la grossesse par la mère. Le diagnostic retenu fut une hyperplasie congénitale des surrénales (17OH progesterone : 60ng/ml (N<3ng/ml) ; Testostérone=1,4ng/ml, cortisolémie de 8h :29ng/ml (N = 60-285), caryotype : 46XX) causée par un bloc enzymatique en 21 hydroxylase. Cette anomalie à long terme est responsable d'une altération de la fertilité liée au mauvais équilibre du traitement avec absence d'ovulation chez la femme.

ABSTRACT

The authors report a first case of 21-hydroxylase enzyme block, diagnosed and followed from day 8 days to 3 years of age in Mali and responsible for the virilization of the external genitalia. This was an 8-day-old infant with no known medical, surgical, and family history; Endocrinology outpatient for clitoromegaly discovered after childbirth. There was no notion of androgen intake during pregnancy by the mother. The diagnosis was congenital adrenal hyperplasia (17OH progesterone: 60ng/ml (N<3ng/ml); Testosterone = 1.4ng/ml, 8h cortisol emia: 29ng/ml (N = 60-285), karyotype: 46XX) caused by a 21 hydroxylase enzyme block. This long-term abnormality is responsible for an alteration of normal fertility related to the poor balance of treatment with absence of ovulation in women.

INTRODUCTION

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21hydroxylase (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 on non à celui d'aldostérone et à un excès de sécrétion d'androgènes avec un excès production de certaines enzymes en amont du bloc dont la 17 hydroxy progesterone et la 17 hydroxy prégnéolone. Selon l'activité enzymatique résiduelle, l'expression phénotypique est variable. Il existe plusieurs formes cliniques allant de la forme classique (FC), sévère, à la forme non classique (FNC) de sévérité modérée. 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 000naissances [1]. 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 [2] et dans l'île de la réunion où elle est de 1 sur 210. [1] La fréquence des hétérozygotes est de 1 pour 60 individus dans la population générale. [3] La prévalence de la forme non classique est beaucoup plus élevée ; elle est estimée à 1 sur 1000 individus [3]. Elle est cependant difficile à évaluer en raison d'un grand nombre d'individus asymptomatiques ou non diagnostiqués. Deux mécanismes majeurs sont responsables du déficit en21-hydroxylase : les réarrangements (délétions et conversions géniques) et les mutations ponctuelles [4]. Les sujets de sexe féminin sont beaucoup plus atteints surtout dans les formes classiques sévères. La fréquence du déficit en 21 hydroxylase et sa gravité potentielle chez le nouveau-né ont conduit à l'instauration d'un dépistage néonatal systématique reposant sur le dosage de la 17 OH-progesterone dès le troisième jour de vie. La prise en charge est axée sur deux volets principaux à savoir : un volet médical visant à corriger à la fois les déficits en glucocorticoïdes et en minéral corticoïdes (si celui-ci existe) et un volet chirurgical visant à corriger la virilisation des organes génitaux externes (OGE).

OBSERVATION

Il s'agissait d'un nourrisson de 8 jours sans antécédents médico-chirurgicaux connus ; adressée en consultation externe en endocrinologie pour ambiguïté sexuelle constatée depuis la naissance. Aucune notion de consanguinité n'a été retrouvée au niveau des parents, ni de notion de prises d'androgènes au cours de la grossesse chez la mère, ni de notion de diarrhées ou de vomissements chez le nouveau-né. L'examen a objectivé une fillette pesant 4 kilogrammes pour une taille de 48 cm, pas de plis de déshydratation. L'examen des organes génitaux externes a objectivé un bourgeon génital de 2,5 cm (stade III de Prader) avec présence des grandes et petites lèvres fusionnant sous forme de bourses, présence d'un orifice vaginale, sans lésion périnéale ni testicules palpables au niveau des lèvres (**Figure 1**).

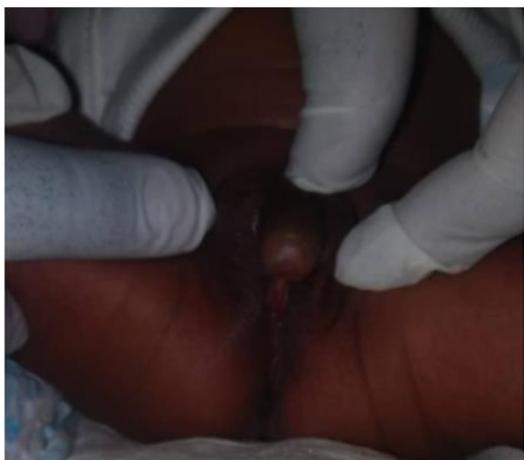


Figure 1. Examens des organes génitaux externes

L'échographie abdominale faite au 9^e jour de vie est strictement normale et ne met en évidence aucune lésion hépatobilio-pancréatique, splénique, rénale et péritonéale. L'échographie pelvienne faite au 9^e jour de vie a objectivé une image d'utérus et un testicule ectopique dans le canal péritonéo-vaginal à droite avec les ovaires qui sont visualisés (**Figure 2**).

Les explorations biologiques réalisées au 11^e jour de vie ont montré une natrémie : 138 meq/l (n= 135-145) meq/l; potassium : 7,22 meq/l (élevée) (n=3,30-7,40); chlorémie :109 meq/l(élevée) (n=96-108); glycémie à jeun :0,72g/l (normale); calcium : 105 mg/l (basse) (n=90-107); phosphorémie : 82 mg/l (n=27-47); cortisolémie de 8h : 29 ng/ml (n=60-285); testostéronémie : 1,4 ng/ml (élevée); LH sérique : 10,2UI/l (N=1,5-8); FSH sérique : 21,7 UI/l (N=2,9-12);17bêta-oestradiol: 16pg/ml (N=20-150); 17OH progestérone : 60 ng/ml (élevée).

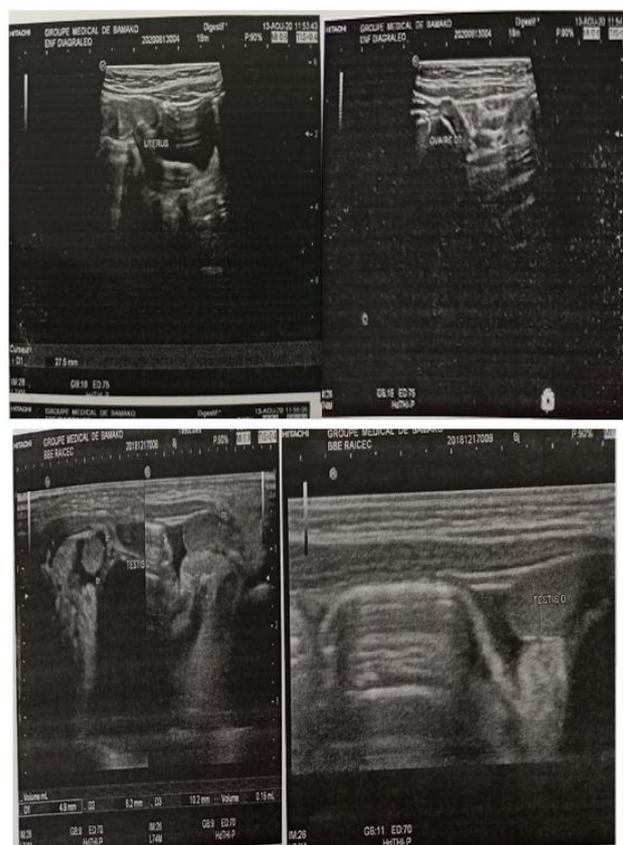


Figure 2. Echographie pelvienne

Le diagnostic retenu fut une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. Le traitement fut dans un premier temps médical puis dans un second temps le traitement fut chirurgical. La patiente a été mise sous d'hydrocortisone comprimé à raison de 20mg/m²/jour soit 81,63mg/jour répartie en 3 prises par jour : 30mg le matin, 15mg à midi et 5mg à 16heures pendant 5 jours par voie orale et de la Fludrocortisone à raison de 150µg/jour en une prise. A la recherche du sexe chromosomique de la patiente, le caryotype réalisé a objectivé un caryotype féminin de type 46XX au 22^e jour de vie (**Figure 3**).

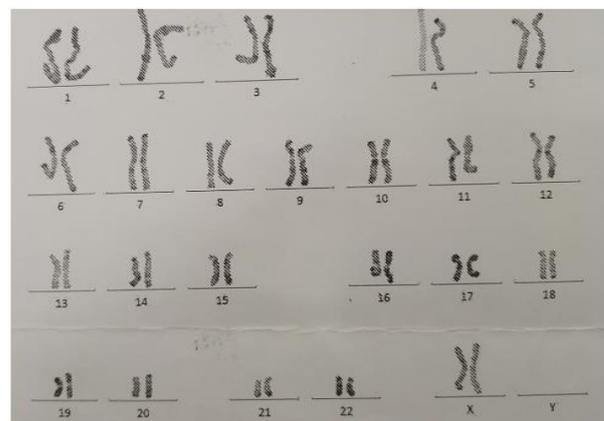


Figure 2. Caryotype féminin de type 46XX

A l'âge de 3mois 3 semaines, une consultation pré-anesthésique a été faite rendant la patiente apte pour une première intervention chirurgicale qui s'est réalisée à l'âge de 4mois consistant en une orchidectomie puis une

clitoridoplastie réalisée à l'âge de 2 ans. L'échographie abdomino-pelvienne de contrôle faite n'a pas objectivé d'anomalies utéro-ovariennes, péritonéales, vésicales, ni aucunes lésions hépato-bilio-pancréatiques, rénales. A l'âge de 3 ans, la patiente, présentait un bon état général avec une bonne croissance staturo-pondérale (poids= 17kg, taille=1mètre), envergure mesure 1,05 mètre. L'examen des phanères objective une bonne insertion des cheveux, pas de chute de cheveux, ongles sont fins. L'examen des muqueuses montre des muqueuses palpébrales colorées. L'examen Gynécologique objective des aréoles mammaires bien insérées sans augmentation du volume du tissu glandulaire (Score de Tanner = S1P1), les organes génitaux externes étaient de type féminin (présence de l'orifice vaginale avec le tissu hyménal en place, l'orifice urétrale était présente au-dessus de l'orifice vaginale, le néo-clitoris en place non lésé avec un fil de suture résiduel au bord inférieur), présence des petites lèvres, absence des grandes lèvres. Le toucher vaginal et le toucher rectal n'ont pas été réalisés. La distance séparant la fourchette postérieure de l'anus était de 3 cm. L'examen cardio-pulmonaire, abdominal étaient sans particularité

DISCUSSION

Les blocs enzymatiques surrénaliens ou hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) se définissent 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 75 % des cas d'HCS, le déficit est dû à une mutation du gène CYP21B. Dans les formes virilisantes pures comme c'est le cas dans notre patiente les signes d'hyperandrogénie peuvent être diagnostiqués précocement au stade néonatal ou dans la petite enfance ou soit retardé. En ce qui concerne le devenir de l'activité gonadique de ces sujets, 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 [6]. A long terme, la fertilité semble être atteinte. En effet, 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. [7] Les études rapportent souvent des taux bas de fécondité et de fertilité pour les femmes ayant une HCS. 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'hyper androgénie. Cette masculinisation et ces modifications corporelles influenceront le développement de la sexualité chez ces patientes. [8]. Le suivi régulier en

consultation associé à une éducation des parents et de l'entourage de la patiente, permettront un temps soit peu d'améliorer la qualité de vie de la patiente, lui accorder une stabilité psychologique et sociale et une croissance normale.

CONCLUSION

L'hyperplasie congénitale des surrénales chez le nouveau-né due à un déficit en 21hydroxylase est rare mais sous- estimée dans nos contrées fautes de moyens diagnostiques et financiers. Il est urgent de mener des investigations plus poussées, de recueillir les données dans une base exploitable et de se munir de tests fiables afin de poser le diagnostic dont le dosage de la 17OHprogestérone.

CONFLIT D'INTERET

Aucun

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. MERKE D. P., BORNSTEIN S. R. «Congenital adrenal hyperplasia». *Lancet*. 18 juin 2005. Vol. 365, n°9477, p.2125-2136.
4. Morel Y, Tardy V, Costa JM, Forest MG, David M. 21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64:456-70
5. G.Pinto-Primard¹, M. Polak. Particularités des Insuffisances surrénaliennes chez l'enfant. *Act. Méd. Int. Métabolismes-Hormones- Nutrition*, volume VI, n°5, septembre-octobre 2002; P204-205
6. 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.
7. 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.
8. 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.