

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE : 2012

THESE N°

**LE DEFICIT CONGENITAL EN 21 HYDROXYLASE
SUIVI CHEZ LA FEMME ADULTE
A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2012

par

Marie-Claude DAUMAS épouse POUPELIN

née le 06 octobre 1952 à Saint Mathieu (Haute Vienne)

Directeur de thèse

Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur TEISSIER	Marie-Pierre	Présidente
Madame le Professeur LIENHARDT	Anne	Juge
Monsieur le Professeur DUMAS	Jean-Philippe	Juge
Madame le Professeur YARDIN	Catherine	Juge
Madame le Docteur FIORENZA	Maryse	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTÉRIO-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NÉPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MÉDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VÉNÉRÉOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THÉRAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE-VÉNÉRÉOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HÉMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHÉRAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GÉRIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel (SUR. 31.08.2012)	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NÉPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MÉDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HÉMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
GAINANT Alain (CS)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Laurent	PÉDIATRIE
JACCARD Arnaud	HÉMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAND M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MÉDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PÉDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HÉPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
MOREAU Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR.31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION
PARAF François	MÉDECINE LÉGALE ET DROIT À LA SANTÉ
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDÉMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (CS)	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTÉROLOGIE ; HÉPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCÉROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2013)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GÉNÉRALE

VERGNENEGRE Alain (CS)	Épidémiologie, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
VIDAL Elisabeth (CS)	MÉDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	RÉANIMATION
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale

THÉRAPEUTIQUE

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES À MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MÉDECINE GÉNÉRALE

BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES À MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MÉDECINE GÉNÉRALE

MENARD Dominique

MÉDECINE GÉNÉRALE

PREVOST Martine

MÉDECINE GÉNÉRALE

REMERCIEMENTS

A la mémoire de mon père et de mes grands parents.

Remerciements et amour à ma mère, à mon mari, à mon frère, à toute ma famille et plus particulièrement à Raymond et Claudette pour leur aide précieuse et Léon et Yvonne pour leur accompagnement.

Qu'ils soient ici tous publiquement remerciés pour leur soutien et soient assurés de ma profonde gratitude.

A mes amis, Marie et Marie, Lucette et Jean, Roger et tous ceux, qui d'une manière ou d'une autre, m'ont aidé dans la réalisation de ce travail. A vous tous, merci .

A Anne-Marie, fidèle accompagnatrice de mon parcours médical. En toute amitié.

A mon jury, à mes Maîtres,

A notre présidente de jury et directeur de thèse Madame le Professeur Marie-Pierre Teissier qui m'a fait confiance et que je remercie pour son aide bienveillante. Avec toute ma reconnaissance. Puisse cette thèse être l'expression de ma gratitude.

A Madame le Professeur Anne Lienhardt, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Je vous prie de croire en mon plus profond respect et en ma haute estime.

A Madame le Professeur Catherine Yardin, soyez ici remerciée pour votre accueil et votre soutien dans la réalisation de ce travail. Toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Dumas , je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous assure de tout mon respect.

A Madame le Docteur Maryse Fiorenza, tous mes remerciements pour vos encouragements constants dans la réalisation de cette thèse.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : Généralités sur l'hyperplasie corticosurrénalienne

1. 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 fœtale

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 mutations

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. ETUDE CLINIQUE

2.1 Enfance et adolescence

2.2 Age adulte

3 DISCUSSION :

Problématique de l'hyperplasie corticosurrénalienne sévère 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 cardiovasculaire et métabolique

3.1.5 Impact sur la sexualité

3.1.6 Aspects psychologiques et orientation sexuelle

3.1.7 Problème de la prise en charge de la prostate

3.2 Problématique de la non compliance au traitement

3.3 Difficultés de la prise en charge de la prostate

3.3.1 Revue de la littérature

3.3.3 Le mécanisme physiopathologique

3.3.3 Le problème de diagnostic de la prostate

3.3.4 L'annonce à la patiente

3.3.5 Problème du suivi de la prostate

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

3.4.1 A la naissance : l'assignation du sexe

3.4.1.1 Terminologie des anomalies du développement sexuel

3.4.1.2 Vécu des parents et devenir psychosexuel de l'enfant

3.4.2 Petite enfance : la chirurgie de féminisation

3.4.2.1 Point de vue classique.

3.4.2.2 La chirurgie aujourd'hui.

3.4.3 Période prépubertaire et adolescence.

CONCLUSION

ANNEXE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABREVIATIONS

HCS :	Hyperplasie congénitale des surrénales
21-OH :	21 hydroxylase
CYP21 :	Gène de la 21 hydroxylase
ACTH :	Hormone adrèno corticotropique
17OHP :	17 Hydroxy progestérone
T :	Testostérone
DHEA-S :	Dihydroépiandrostérone-sulfate
3β-HSD :	3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase
OGE :	Organes génitaux externes
OGI :	Organes génitaux internes

INTRODUCTION

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

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

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

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

Nous rapportons une observation clinique singulière où la prise en charge médicale difficile et la non compliance à la poursuite du traitement freinateur surrénalien ont favorisé une hyperandrogénie sévère et prolongée posant des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Après des rappels d'embryologie et de génétique concernant la régulation de la synthèse de l'enzyme clé impliquée dans la synthèse cortico-surrénalienne., la stratégie du traitement du déficit congénital en 21 hydroxylase à l'âge adulte sera évoquée.

La discussion s'appuiera sur une revue bibliographique permettant de faire l'état de la question sur les ambiguïtés chez la femme adulte en 2012.

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES SUR L'HYPERPLASIE CORTICOSURRENALIENNE

1 RAPPELS

1.1 Historique de l'hyperplasie congénitale des surrénales

La première description anatomo-pathologique d'un cas d'hyperplasie congénitale de la surrénale (HCS) remonte à 1865. [8]

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 [9] 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-Sequard [10] 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 [11] 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 [12] 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.(13)

Callow et Young [13] 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 1 000 kilos de surrénales dont on extrait 26 grammes de produits actifs de chacun 29 stéroïdes.

Kendall, Reichstein 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. [13]

A partir de cette date, Lawson Wilkins et ses collaborateurs introduisent la cortisone comme traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales. [14]

Leurs travaux, ceux de Bongiovani, de Bartter et Albright, entre autres, ont ouvert la voie à la compréhension physiopathologique de cette affection. [15]

En 1956, Child démontre qu'il s'agit d'une maladie héréditaire transmise selon un mode récessif autosomique. [16]

Decourt en 1957, décrit l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) à révélation tardive. [17]

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. [18]

En 1977, Dupont montre la liaison génétique entre HCS et système HLA. [19]

En 1984, White construit une sonde ADNc pour le gène de la 21 hydroxylase. [20]

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 [21], Morel et Tardy [5] ayant conduit à l'identification des mutations responsables et ainsi à définir les principales formes cliniques.

1.2 Rappels embryologiques

1.2.1 Etapes embryologiques de la différenciation sexuelle

1.2.1.1. 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.
- ✓ Estrogènes pour l'ovaire. Cependant, la quantité d'estrogènes est faible par rapport aux estrogènes placentaires et maternels.

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.

1.2.1 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 6^e semaine ;
- ✓ les liaisons fortes et la simultanété du développement des voies génitales avec celui de l'appareil urinaire à partir d'ébauches en partie communes.

1.2.1.2 a Stades indifférenciés

Ebauche gonadique

La gonade primitive apparaît au cours de la 5^e semaine de développement. Elle s'organise à partir de deux éléments :

- ✓ le blastème gonadique, situé sur la face médioventrale de la crête urogénitale et recouvert de l'épithélium cœlomique ;
- ✓ 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- 48^e 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 4^e à la fin de la 7^e semaine.

Les canaux mésonéphrotiques 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 5^e semaine, à la partie moyenne de sa face postérieure.

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

Au cours de la 6^e 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 paramésonéphrotiques de Müller qui apparaissent plus tardivement, au cours de la 6^e semaine, sous forme d'une invagination longitudinale de l'épithélium cœlomique au bord antéroexterne du mésonéphros. 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.

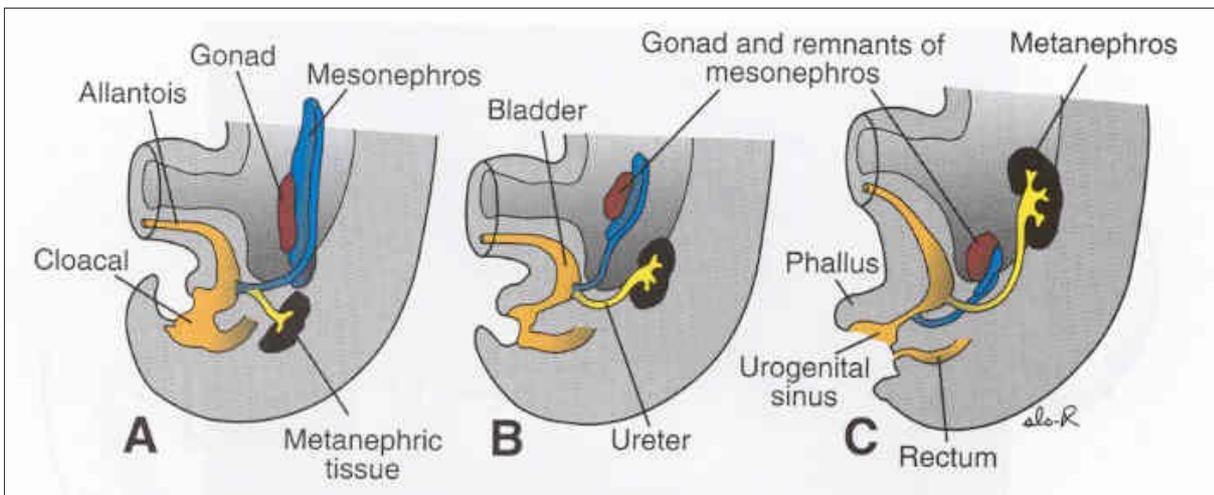


Figure 1 : Le sinus uro-génital

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 8^e semaine alors qu'ils apparaissent à la 9^e semaine dans l'épithélium. [22]

En revanche, les récepteurs aux androgènes sont totalement absents à ce stade dans les dérivés mullériens. [23]

Organes génitaux externes

Au cours de la 4^e 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 6^e 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 génitaux.

Ce stade indifférencié des organes génitaux externes n'évolue pas avant environ 60 jours.

Au total : à la fin de la 6^e 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 müllériens complets se trouvent côte à côte.

La phase ambisexuelle ou bipotente se termine à ce stade.

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

1.2.1.2 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.

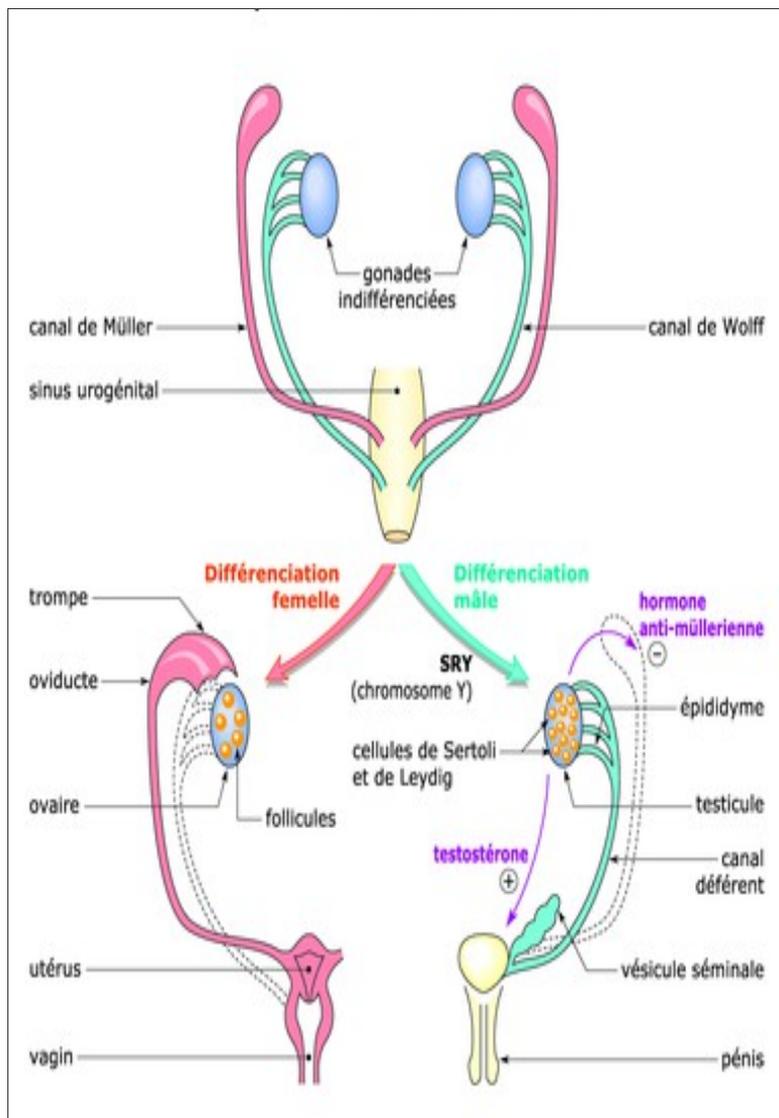


Figure 2 : Représentation schématique de l'embryologie de la différenciation sexuelle des OGI

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 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*, *Dhh* 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. [24] [25]

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 fœtal 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 [26] 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 8^e semaine, plus tardivement que celle du testicule.

D'après les études histologiques [24], c'est seulement vers la 11^e- 12^e semaine qu'un nombre significatif de cellules germinales entre en prophase méiotique pour devenir les « ovocytes ».

Vers la 20^e 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 8^e semaine et provoque une régression rapide des canaux de Müller entre la 8^e et la 10^e 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 mésonéphrotiques disparaissent rapidement, à l'exception de quelques vestiges. Deux résidus s'observent dans le méso de l'ovaire, l'époöphoron et le paraöphoron, 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 coelomique 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.

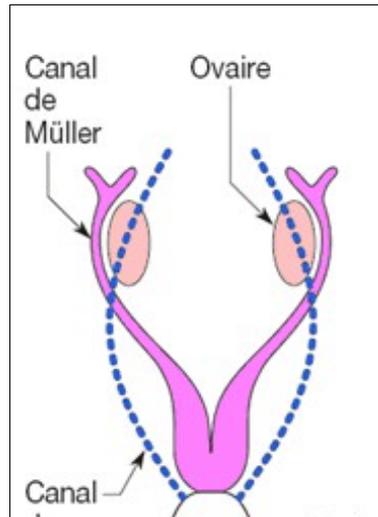


Figure 3 : Accolement des canaux de Müller

L'organogenèse du vagin est encore mal comprise et elle fait l'objet de controverses avec différentes théories : origine müllérienne, origine sinusale, origine wollfienne, origine mixte.

La théorie « classique », [27] [28] [29] 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 sinovaginaux. 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 entoblastique forme 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.

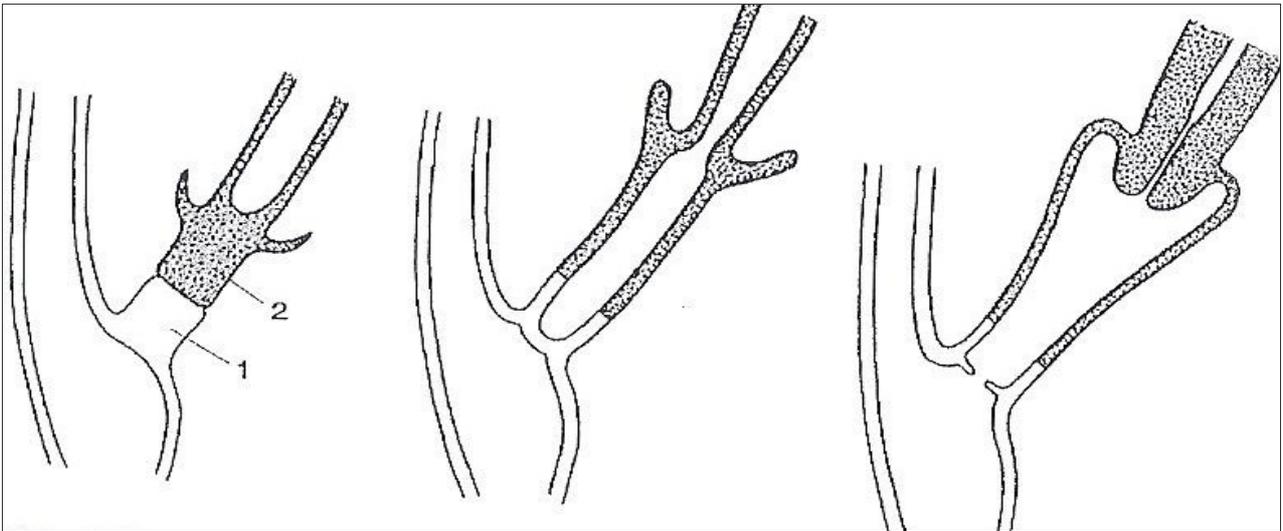


Figure 4 : théorie classique : la lame vaginale est formée par les bulbes sino-vaginaux(1) et le tubercule de Müller mésoblastique(2)

Dans la théorie « sinusale » [30] [31] ,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.

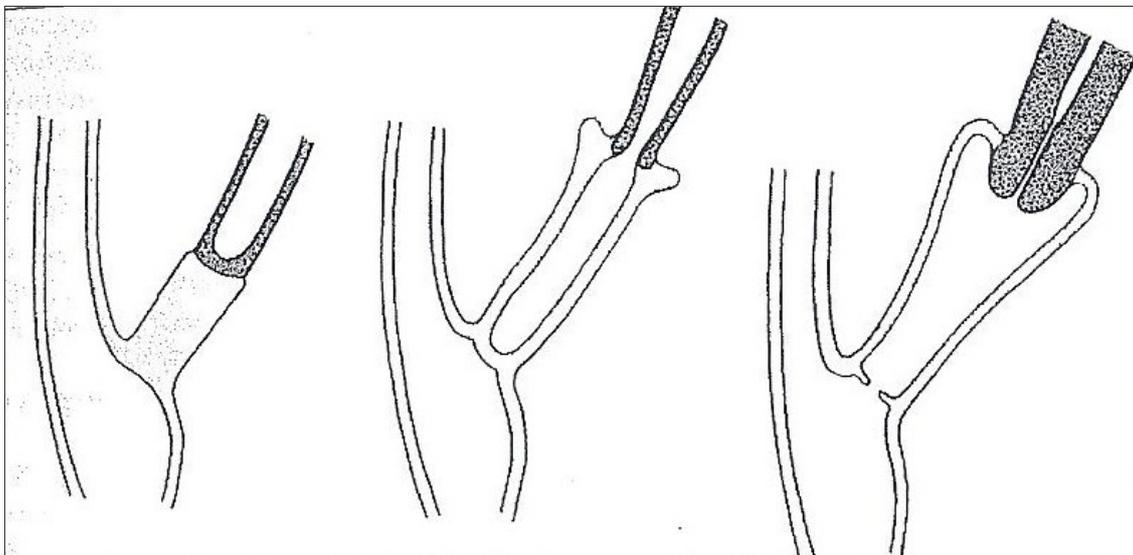


Figure 5 : Formation du vagin : théorie sinusale : la lame vaginale est entièrement formée par les bulbes sino-vaginaux..

Enfin, certaines études, [24] « théorie wolffienne » ,suggèrent que la totalité du vagin prend son origine par une croissance vers le bas des conduits mésonéphrotiques et müllériens et que les bulbes sinovaginaux sont en réalité des dérivés des segments les plus caudaux des conduits mésonéphrotiques. Selon ces études, le développement du vagin serait soumis à un contrôle négatif dépendant des androgènes de la part des conduits wollfiens.

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 sinovaginaux et les canaux de Wolff et de Müller ne sont plus observables après la 14^e 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 12^e semaine.

La différenciation féminine des OGE s'effectue dans le courant du 3^e mois (12 à 14 semaines). Le tubercule génital s'allonge modérément, puis régresse dès la 14^e 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 23^e et 24^e semaine et les bourrelets génitaux forment les grandes lèvres après la 26^e semaine.

La différenciation féminine du sinus urogénital commence ainsi peu après le début de la folliculogénèse de l'ovaire fœtal (18-19^e 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 fœtal sur le développement des OGE féminins est aussi supposée.

Par ailleurs, des études récentes de fœtus au 2^e 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 estrogènes ne sont observés que chez les fœtus féminins.

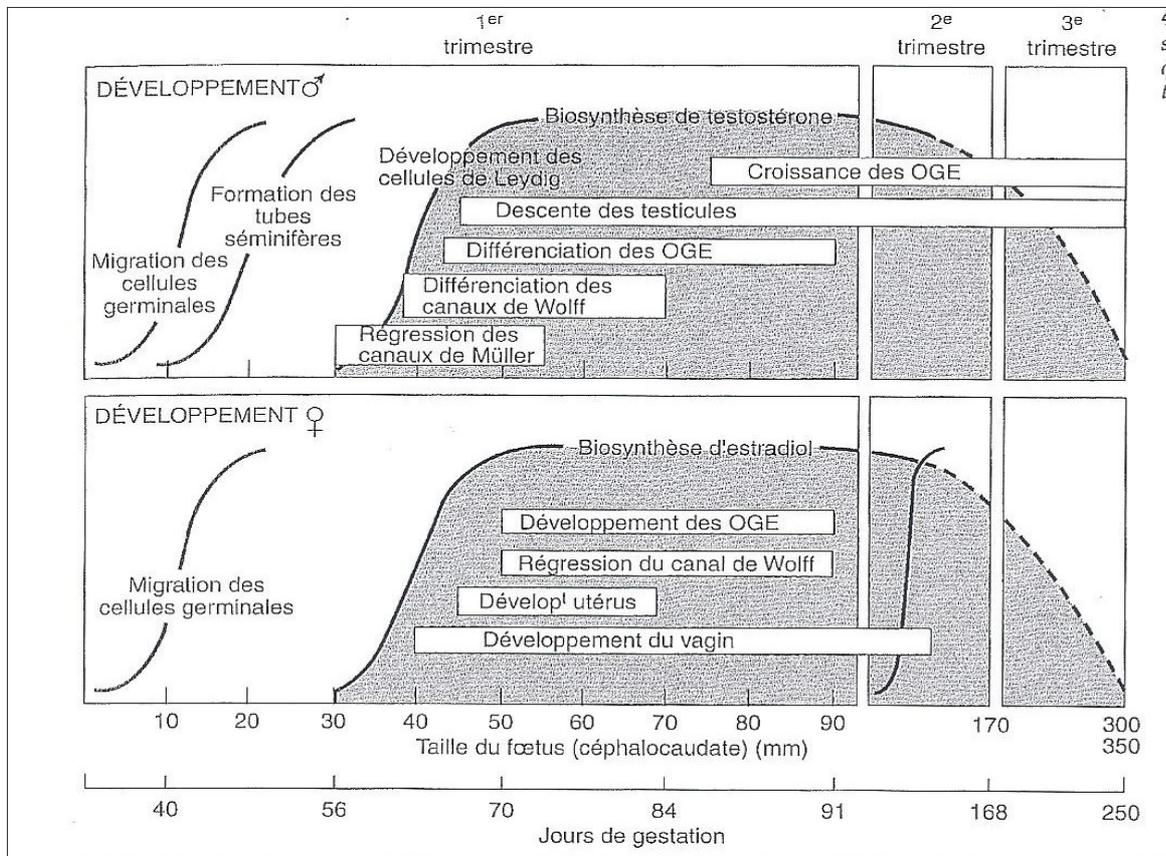


Figure 6 : Résumé du développement fœtal et embryonnaire

1.3. Rappels sur le développement de glande surrénale

1.3.1 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 surrénaliennne et gonadique 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 5^e 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 5^e et la 6^e semaine, apparaissent en périphérie des cellules mésoblastiques plus petites qui se disposent autour du cortex foetal pour former une couche plus superficielle. Ainsi, à partir de la 8^e semaine, s'individualisent les deux zones de la corticosurrénale foetale : le cortex permanent et le cortex foetal.

Des études ultrastructurales et biochimiques ont permis de mettre en évidence une troisième zone, appelée zone de transition. Elle s'individualise au cours du 2^e trimestre, entre la zone permanente et la zone foetale [32]. 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 foetal involue. Cette involution commence au 5^e mois de la grossesse et se poursuit après la naissance ; le cortex foetal disparaît totalement un an après la naissance.

1.3.2 Fonctionnalité et rôle de la surrénale foetale

Des études in vitro et in vivo ont montré que la surrénale foetale est capable de produire des stéroïdes avant la 10^e semaine [33]. La production de DHEA-S débute vers la 8^e semaine. [34] , elle est multipliée par 100 autour de la 12^e semaine. L'origine de cette sécrétion serait le cortex foetal qui possède toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la 3 β - hydroxstéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) [35]

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 [36]. [33].qui synthétiserait également les androgènes [33]

Différentes études sur la répartition des enzymes de la corticostéroïdogénèse dans les surrénales foetales ont montré les résultats suivants [33] [36]

- ✓ 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.

- ✓ La zone de transition exprime toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la P450 11 β -2. Cette zone synthétiserait le cortisol, elle serait l'équivalent de la zone fasciculée de la surrénale adulte.
- ✓ La zone foetale présente toutes les enzymes de la stéroïdogénèse, sauf la 3 β -HSD. Elle est donc capable de synthétiser du DHEA et du DHEA-S. Cette zone serait l'équivalent de la zone réticulée de l'adulte.

L'origine de ces trois zones de la corticosurrénale adulte est encore discutée. [35]

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.

1.3 Biosynthèse des hormones stéroïdiennes

Les stéroïdes surréaliens 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 impliqués dans la stéroïdogénèse surréalienne : les cytochromes P450 et les hydroxystéroïdes 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 hydroxystéroïdes 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

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

1.3.1 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-surréaliennes. Celles-ci ont pour point commun d'être des stéroïdes, ce qui explique que, malgré quelques différences de détail, les cellules des différentes zones, aient des caractéristiques morphologiques fondamentales communes, celles de cellules sécrétrices de stéroïdes (réticulum endoplasmique lisse très développé, nombreuses mitochondries à crêtes tubulaires, liposomes et amas pigmentaires de lipofuscine). La localisation cytologique des multiples enzymes permettant la biosynthèse de ces hormones est assez bien connue : les mitochondries contiennent les enzymes permettant la rupture de la chaîne latérale du cholestérol ainsi que diverses enzymes permettant les derniers stades de la synthèse de la corticostérone et de l'aldostérone tandis que le réticulum endoplasmique lisse contient les enzymes permettant la synthèse de la progestérone, des androgènes et des produits conduisant au cortisol.

En définitive, l'aldostérone est 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).

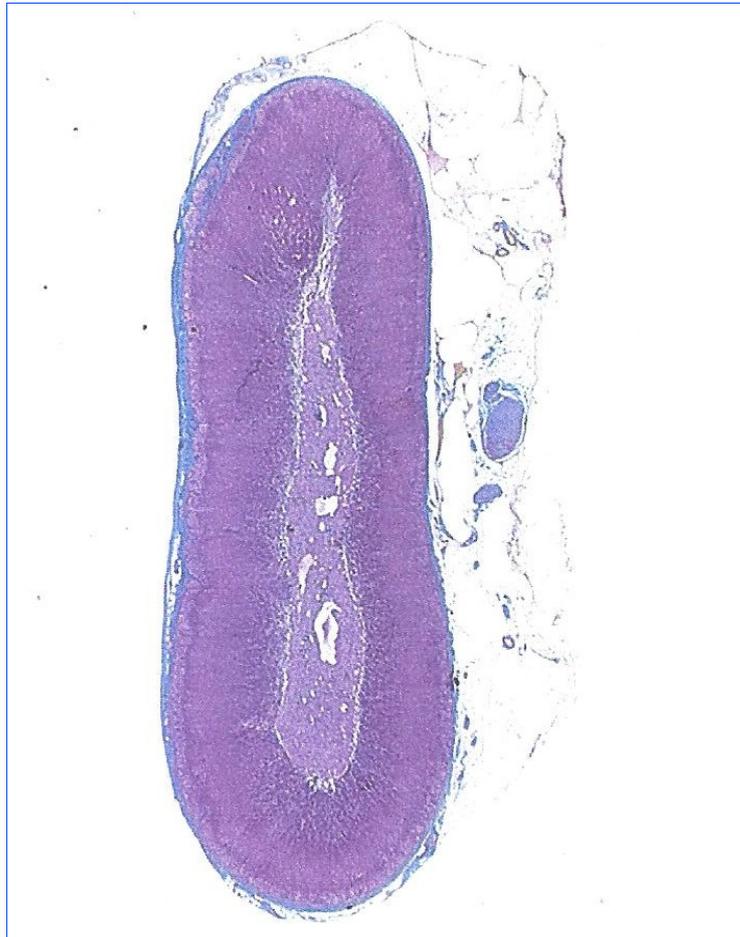


Figure : 7 *Glande surrénale : Observation au grossissement 10 (oculaire retourné)*

Glandes surrénales : histologie et stéroïdogénèse

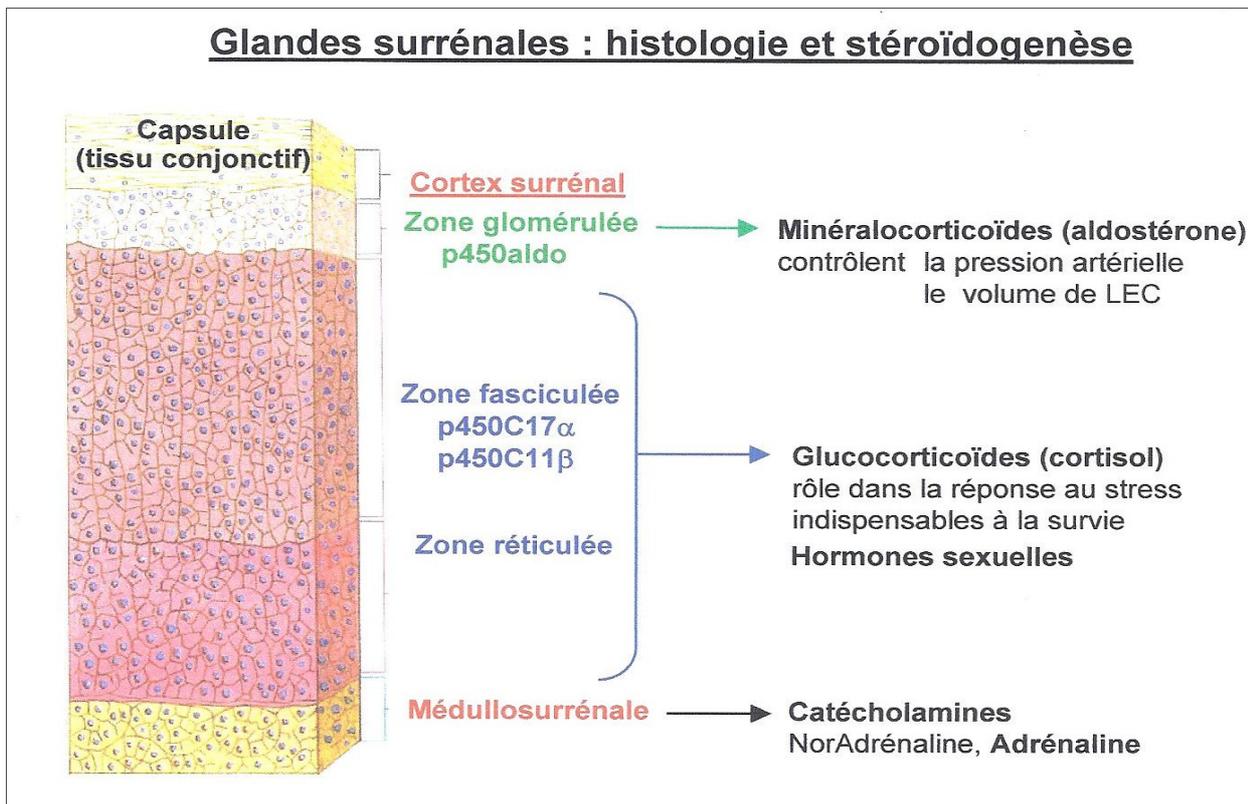


Figure 8 : Glandes surrénales : histologie et stéroïdogénèse

1.3.2 Stéroïdogénèse 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 pregnolone en 17 hydroxy-pregnenolone. 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).

1.3.3 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 8^e 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 16 α -hydroxy-DHEAS.

Dans le placenta, la stéroïde sulfate reconvertit le DHEAS en DHEA qui est transformé en androstènedione par la 3 β - hydroxystéroïde oxydoréductase de type 1 (HSD3B1).

L'androstènedione est aromatisé en estrone par la cytochrome CYP19 (aromatase) puis convertit en estradiol par la 17-hydroxystéroïde oxydoréductase de type 1 (HSD17B1). Le 16 α -hydroxy-hydroxystéroïde provenant du foie fœtal est convertit en estriol 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 50^e 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 2^e 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 . [37]

L'axe semble fonctionnel dès la 8^e semaine, pendant la période critique de développement du bourgeon génital [37]. Le modèle d'un axe fonctionnel est le support du traitement prénatal du déficit en 21 OH par la dexaméthasone.

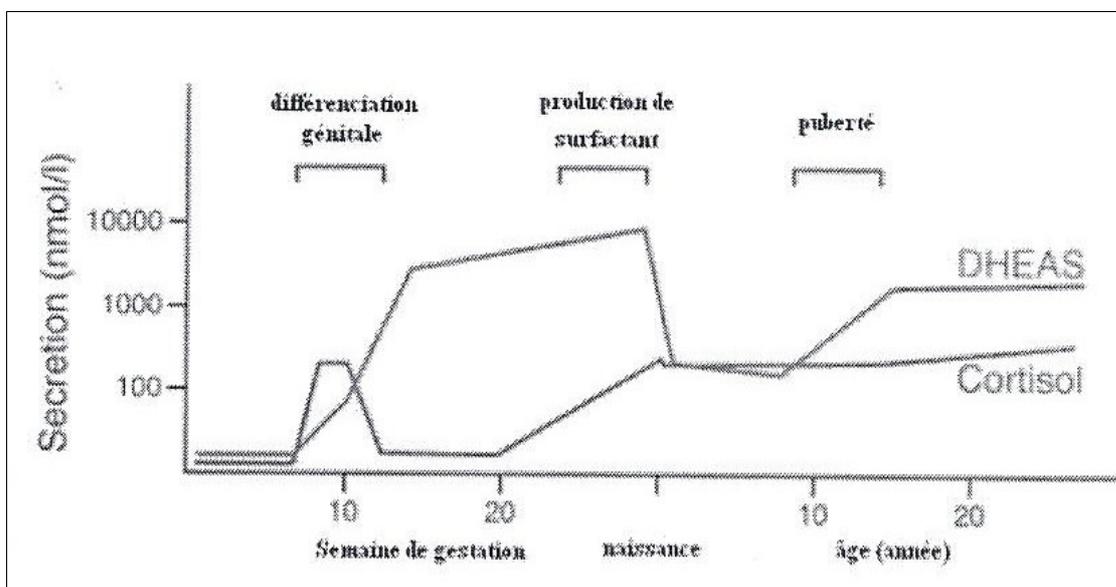


Figure 9 : Cinétique de la sécrétion surrénalienne de cortisol et de DHEAS de la conception à l'âge adulte. D'après White 2006 « ontogeny of adrenal steroid biosynthesis : why girls will be girls. [37]

1.3.3 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.

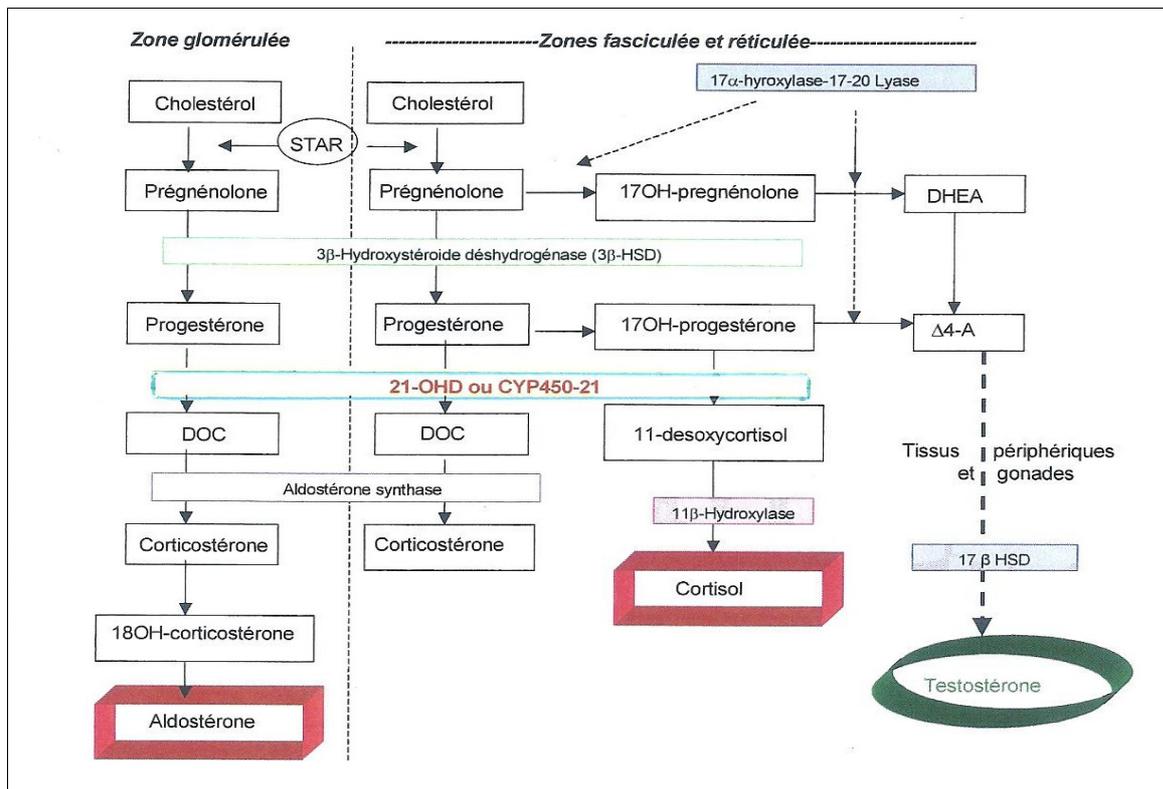
Le principal stimulant de la sécrétion de l'ACTH est la *Corticotrophine Releasing Hormone* (CRH) qui provient des noyaux hypothalamiques. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse.

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 surréaliens 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.



STAR : steroidogenic acute regulatory protein, protéine qui intervient dans le transport du cholestérol.

DOC : 11-désoxycorticostérone

HSD : hydroxystéroïde déshydrogénase

Figure 10 : Schéma de la biosynthèse des hormones surréaliennes

1.3.4 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 12e semaine de la grossesse.

L'existence d'une régulation hypophysaire est cependant confirmée par l'atrophie des surrénales foetales observée en cas d'anencéphalie.

1.3.5 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. [38]. 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.

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 [4]. L'incidence varie selon la région géographique et l'appartenance ethnique. Elle est la plus élevée chez les Esquimaux d'Alaska où l'incidence est estimée à 1 sur 280 naissances [41] et dans l'île de la Réunion où elle est de 1 sur 210. [4]

La fréquence des hétérozygotes est de 1 pour 60 individus dans la population générale. [42]

La prévalence de la forme non classique est beaucoup plus élevée ; elle est estimée à 1 sur 1000 individus [43]. Elle est cependant difficile à évaluer en raison d'un grand nombre d'individus asymptomatiques ou non diagnostiqués. Elle est donc le plus souvent mal connue, en dehors de certains groupes ethniques : 1 /27 chez l'isolat des Juifs Ashkenasi. [43]

1.4.2 Physiopathologie

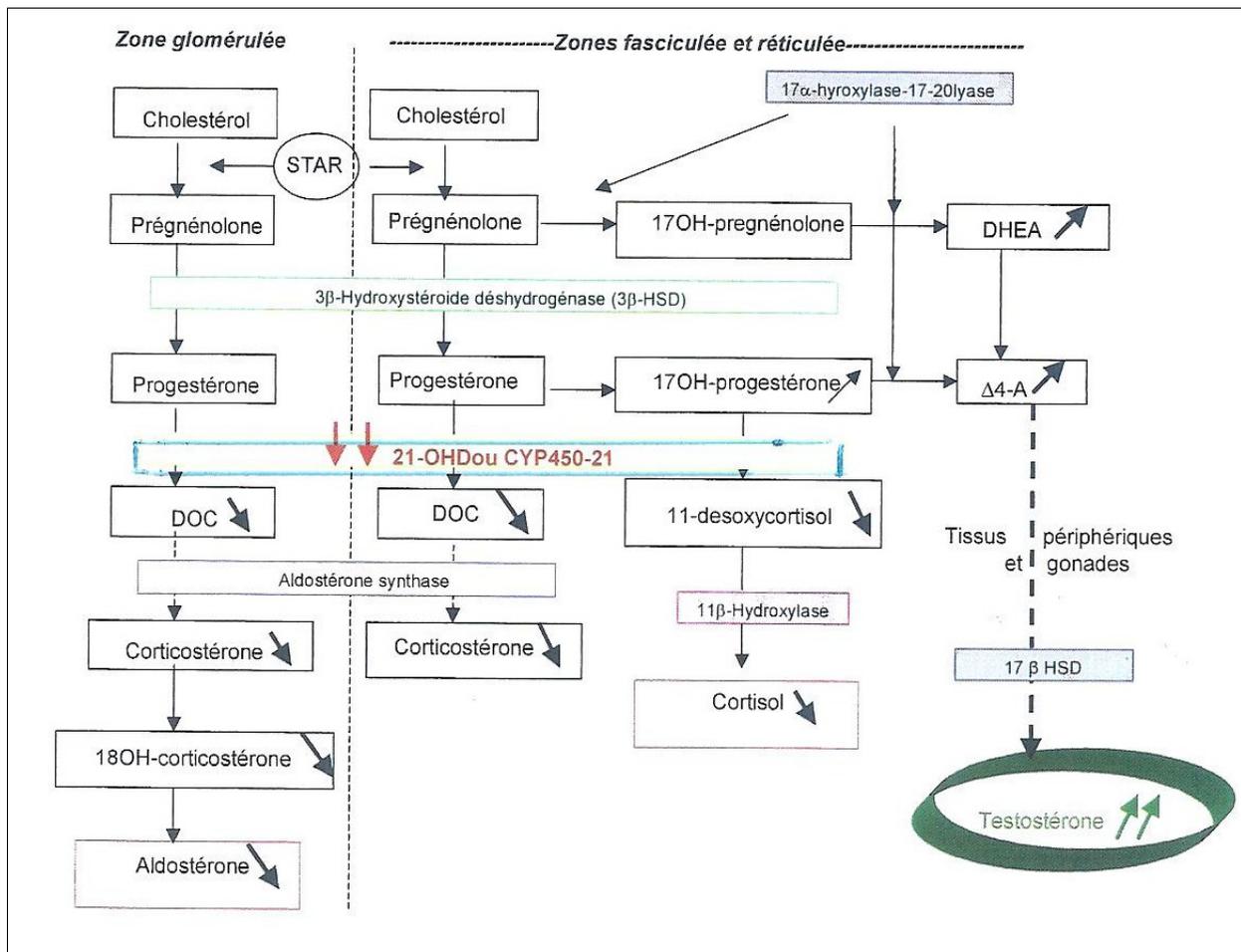


Figure 12: Déficit en 21OHD et conséquences sur la biosynthèse des hormones surrénaliennes.

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet la transformation de la 17-hydroxyprogéstérone (17OHP) en 11-désoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progéstérone en désocorticostérone (DOC) sur la voie de synthèse de l'aldostérone.

En cas de déficit complet en 21-hydroxylase (activité enzymatique résiduelle nulle), qui correspond à la forme sévère, la surrénale ne peut synthétiser ni le cortisol ni l'aldostérone. La persistance d'une activité résiduelle 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 delta4-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 converti en testostérone dans de nombreux tissus, puis en dihydrotestostérone par la 5α -réductase présente dans le tubercule génital.

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

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



Figure 13 Virilisation des organes génitaux externes chez la fille

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

Le déficit en 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. Sa gravité n'est pas proportionnelle au degré d'ambiguïté sexuelle.

- ✓ Les formes sans perte de sel (SV) autrefois appelées « virilisantes pures ». Chez la fille, l'ambiguïté sexuelle présente à la naissance oriente le diagnostic. Chez le garçon, le diagnostic est souvent fait plus tardivement vers l'âge de 2-4 ans devant l'apparition de signes de virilisation ou d'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 péripubertaire mais parfois dans la première enfance par des signes de pseudo-puberté précoce iso ou hétérosexuelle. [44]

Les jeunes patientes présentent, en période péripubertaire, des signes d'hyperandrogénie : l'hirsutisme est la manifestation la plus fréquente. [44]. L'hypersécrétion surrénalienne d'androgènes représente aussi une source continue de substrats androgéniques pour l'aromatation en estrogènes au niveau du foie et du tissu adipeux. Cette production continue d'estrogènes est donc un facteur de dysovulation avec perte de la cyclicité, troubles des règles et infertilité. Environ 40 % des patientes présentent un syndrome des ovaires micropolykystiques.

Enfin, il existe des formes dites « cryptiques » dans lesquelles le sujet reste asymptomatique.

L'élément biologique qui permet de poser avec certitude le diagnostic est le pic de 17-OHP plasmatique lors du test ACTH.

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 [45]. [6] [46]

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.

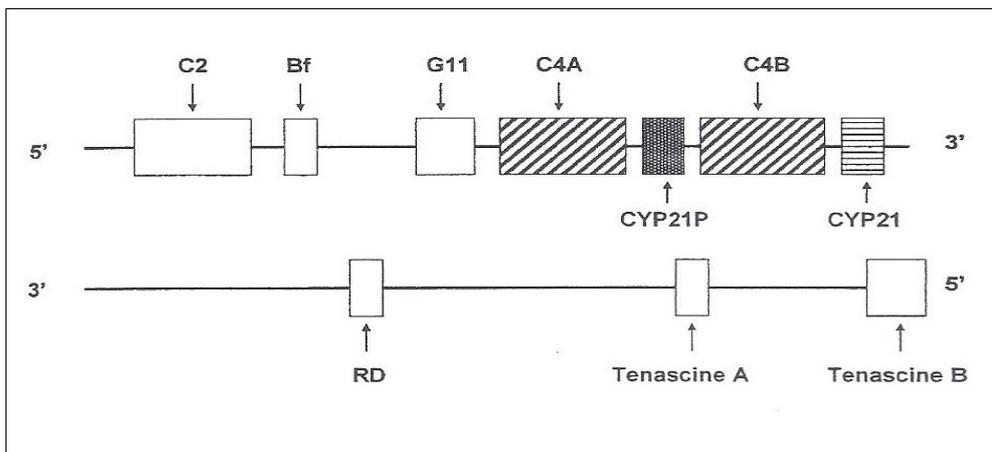


Figure 14 : Carte génique de la région du bras court du chromosome 6 centrée sur la zone portant en CYP21 et son pseudogène.

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 [46]

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. [47]

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. ([47]. 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. [48] 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'atteinte clinique et les lésions du gène CYP21. [45]

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* [49]:

- ✓ 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 [50]. 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 génital interne foetal.

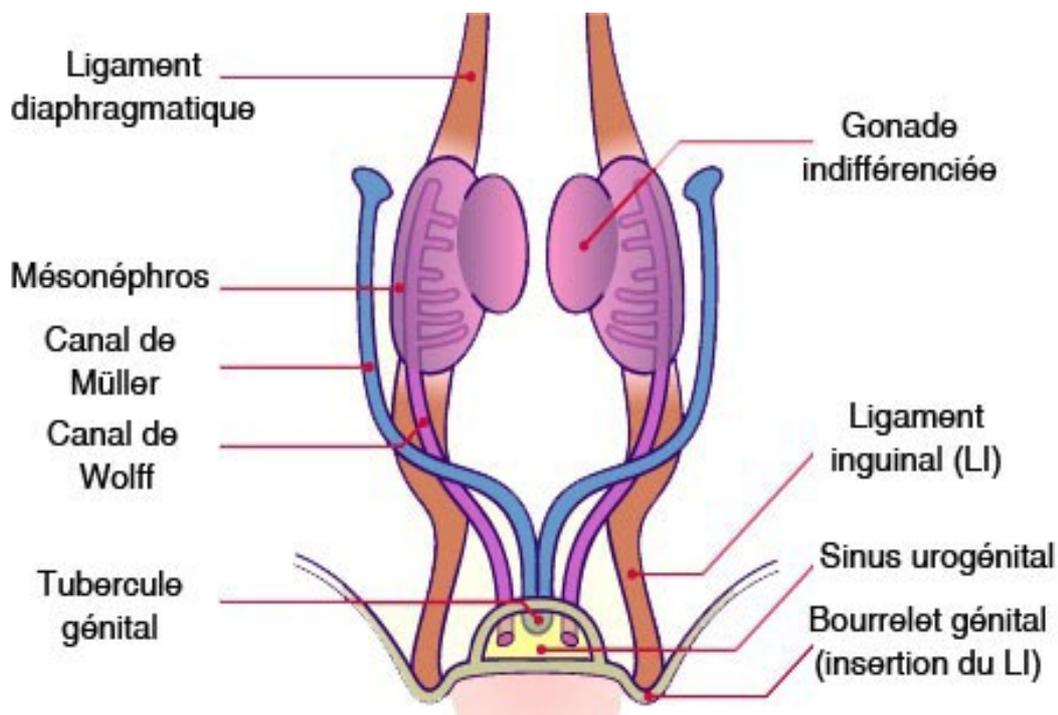


Figure 15 : Schéma du stade indifférencié de l'appareil génital (environ 6 SA)

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. [24]. 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. [25]

. 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, épooaphore, paraphore et organes de Gartner.

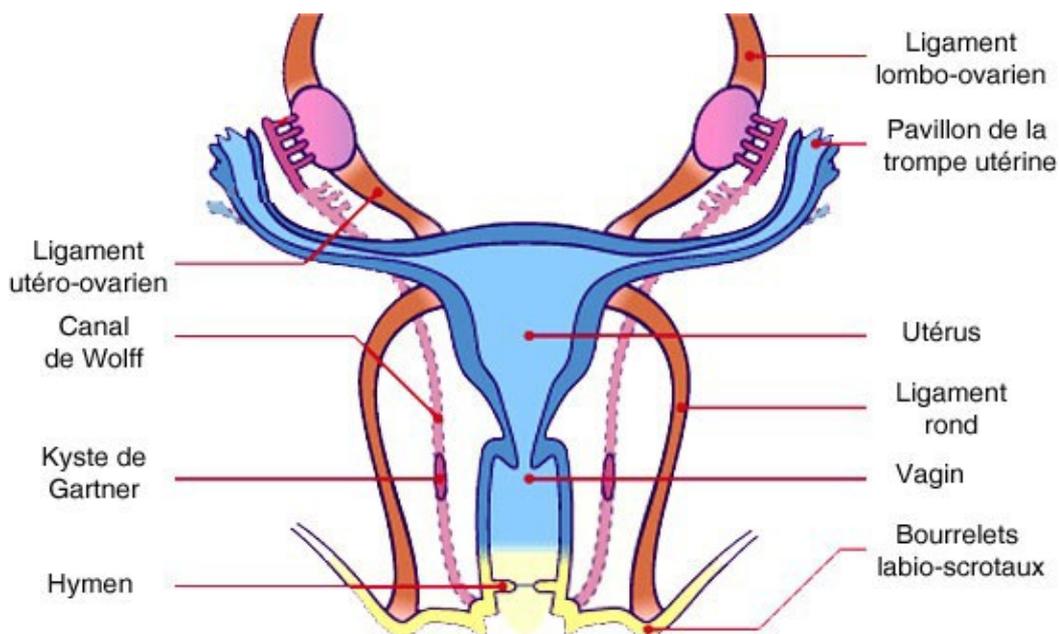


Figure 16 : schéma représentant le développement génital de la fille (environ 16 SA)

La différenciation féminine est un phénomène plus tardif.

La masculinisation d'un fœtus 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.

L'ambiguïté sexuelle dans l'HCS

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

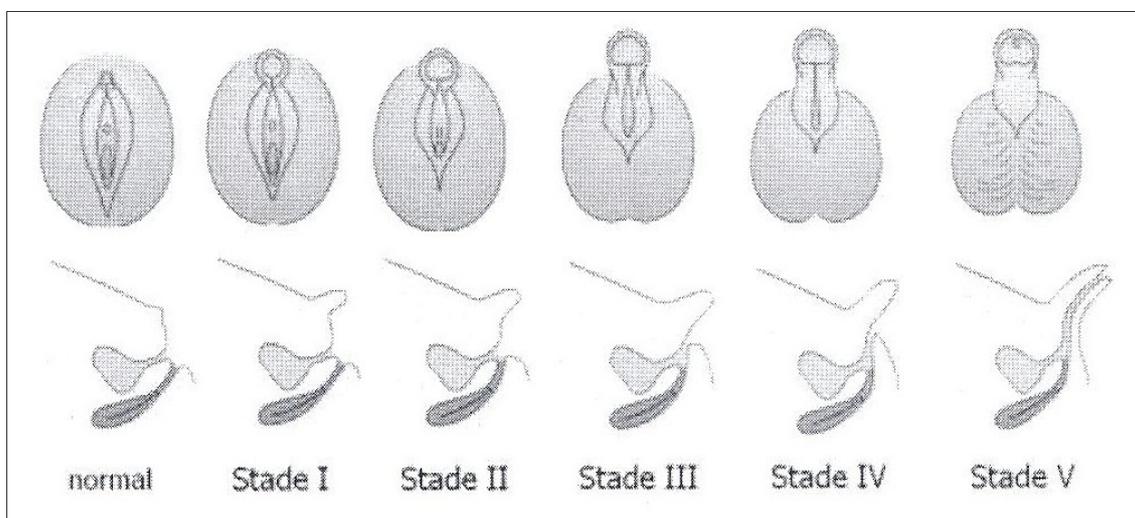


Figure 17 Classification des anomalies de développement des OGE chez la fille selon PRADER

Stade I : Vulve normale avec hypertrophie clitoridienne.

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

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

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

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

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

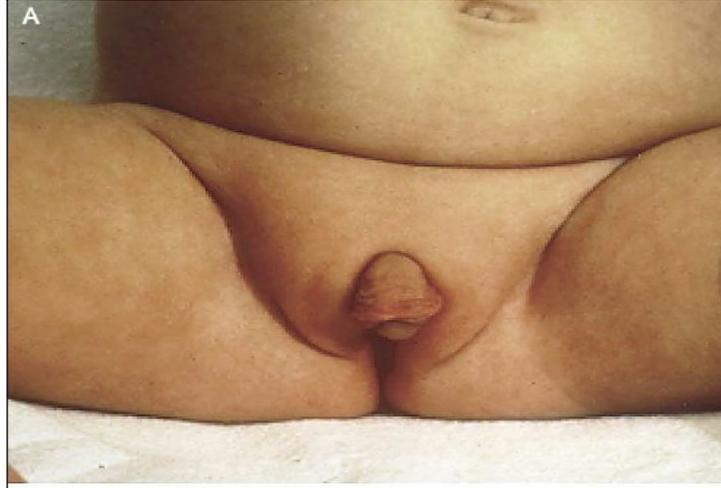


Figure 18 : photographie d'une petite fille présentant un déficit sévère en 21 OH, à la maternité.

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.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

2 Observation clinique de MADEMOISELLE V...

Nous rapportons le cas d'une patiente, âgée de 29 ans, porteuse d'une hyperplasie congénitale de surrénales avec déficit en 21 hydroxylase.

Cette jeune femme est actuellement suivie dans le service d'endocrinologie adulte du CHU de Limoges depuis Février 2012. Elle est née à la maternité du CHU de limoges et a été suivie par le service de Pédiatrie.

Il s'agit d'une forme classique d'HCS avec déficit enzymatique majeur. L'anomalie génétique porte sur le gène CYP21. L'identification moléculaire a objectivé deux mutations, associées à l'état homozygote aux formes sévères de déficit en 21-hydroxylase :

Allèle 1 : Mutation identifiée concernant l'intron 2 :

Nomenclature nucléotique : 656A/C>G

Nomenclature protéique : IVS2-13A/C>G

Allèle 2 : Mutation identifiée concernant l'exon 8 :

Nomenclature nucléotique : 2105G>A

Nomenclature protéique : R35H.

L'enquête génétique, réalisée en 1993, a permis d'identifier la mutation portée par la mère de l'enfant : il s'agit d'une délétion 21B concernant l'intron 2. Par contre, il n'a pas été possible d'effectuer la recherche auprès du père, les parents de la patiente étant divorcés.

Nous présenterons dans un premier temps, l'histoire médicale pédiatrique de cette patiente, puis son histoire clinique à l'âge adulte, depuis sa venue dans le service d'Endocrinologie Adulte du CHU de Limoges.

2.1 Histoire pédiatrique

L'enfant V. Yohan est né le 13/09/1983, identifié de sexe masculin, d'une mère âgée de 20 ans, primipare,

primigeste.

Né à terme, par voie basse, il pèse 2720 grammes, un poids proche de celui de la prématurité et mesure 48 centimètres. L'apgar est à 6 à 5 minutes.

Devant une hypotonie globale avec hypothermie, il est transféré en unité de réanimation néo-natale pour surveillance. Le premier bilan ne révèle rien de particulier, en dehors d'une motilité faible et une hypotonie globale, signes qui disparaissent progressivement en quatre jours.

Il est identifié de sexe phénotypique masculin. Il présente un hypospadias et les testicules ne sont pas perçus.

A J7, un syndrome de perte de sel est mis en évidence.

Le caroytype 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 au vu d'une 17 hydroxyprogestérone explosive 29000 ng/100ml (normale entre 3 et 90 ng/100 ml), un cortisol très bas à 2,9 µ/l. La supplémentation hormonale et hydroélectrolytique est mise en route. Les troubles cèdent rapidement et l'enfant reprend du poids.

L'urographie intraveineuse est normale et la « génitographie » montre un urètre postérieur assez long et une paroi de la vessie qui paraît en contact avec le rectum.

Durant l'hospitalisation, une demande de changement d'identité sexuelle est adressée au Procureur de la République et l'enfant Yohan est renommé Stéphanie.

Elle quitte le service à J22 avec pour traitement :

- Hydrocortisone 5mg/j
- Fludrocortisone 100 gamma/j
- supplémentation en sel : 20mg.

Après un épisode de récurrence de la déplétion sodée durant le 1^e mois et un réajustement du traitement, l'enfant reste bien équilibré durant les premiers six mois de vie. Son traitement comporte alors :

Hydrocortisone 10 mg/j

Fludrocortisone 50 gamma/j puis 100 gamma/j

Supplémentation en sel.

A 7 mois, elle mesure 65cm pour un poids de 6,500 Kg. La 17 hydroxyprogestérone est à 8400ng/ml). Son traitement comporte alors :

Hydrocortisone : 20mg/j en 2 prises,

Fludrocortisone 100 gamma/j

Après 7 mois, alors que les bilans biologiques sont satisfaisants, la croissance staturale s'infléchit sans signe d'hypercorticisme et sans signe digestif.

La dose d'hydrocortisone est ajustée : 10 mg/jour.

En mai 1985, à l'âge de 1 an 8 mois, on note un virage de cuti avec mise sous Myambutol et Rimifon pendant 3 mois, puis Rimifon durant 6 mois

La reconstruction chirurgicale est réalisée à l'âge de 2 ans (vulvo-vaginoplastie et clitoridoplastie).

En 1987, l'enfant a 4 ans, elle mesure 99 centimètres et pèse 14,900 kilos, L'âge osseux est de 4ans. Son traitement est inchangé.

En avril 1988, elle mesure 1 mètre 005 et elle pèse 15,600 kilos, elle a perdu 400 grammes en 1 mois. Le traitement est réajusté avec arrêt de la Fludrocortisone. Il comporte alors : Hydrocortisone : 15 mg

En mai 1989, elle a 5 ans et 6 mois, elle mesure 1 mètre 09 et pèse 18,600 kilos.

En 1992, à l'âge de 9 ans elle mesure 133 centimètres et pèse 30,400 kilos, elle entre en période prépubertaire.

Le traitement comporte Hydrocortisone : 20mg/j . Sur le plan biologique la 17 hydroxyprogestérone est à 1000ng/ml.

L'enfant est revu en consultation en mars 1993, elle pèse 31,400 kilos pour une taille de 136 centimètres. Le bilan hormonal montre un sous dosage de la supplémentation : 17 hydroxyprogestérone : 29040ng/ml, ACTH : 161pg/ml. La testostérone est à 4,5g/l.

On note l'apparition de signes de puberté : S1 P3 A2 et de signes d'hyperandrogénie : acné, cheveux gras et voix rauque. La patiente « resale » plus qu'auparavant. De plus, la fonction surrénalienne n'est pas correctement équilibrée :

- 17 hydroxyprogestérone : 29040 ng/100ml
- ACTH 161 : pg/ml
- Testostérone : 4,5ng/ml

Le traitement est réajusté.

- Hydrocortisone : 30mg/j
- Reprise du Florinef : 50Y/j

Le bilan biologique se normalise. Le traitement freinateur de la puberté est alors entrepris par Decapeptyl car l'enfant est âgée de 9 ans et 9 mois et présente un âge osseux de 12 ans.

1993 mai : 9 ans et demi : taille 136 centimètres, poids 31 kilos 400 S1 P3 A2

Durant les mois qui suivent l'introduction du Décapeptyl, le traitement de freination substitution surrénalienne s'avère difficile à ajuster avec alternance de périodes pendant lesquelles on note des signes d'hypercorticisme et de périodes durant lesquelles le bilan biologique est très perturbé avec des taux de 17 OH Progesterone à plus de 10 fois la normale (voir tableau données biologiques). Le traitement par Décapeptyl est donc stoppé pour être réintroduit après retour à un bilan biologique plus équilibré. L'enfant a alors 10ans et 4 mois.

Dans les deux mois qui suivent on assiste à nouveau à un déséquilibre important avec une 17 hydroxyprogesterone très élevée à 17 700 ng/ml (3-90 ng/ml) et une valeur d'ACTH élevée à 154 pg/ml (NI : 5-60). L'enfant est hospitalisée pour bilan complet et vérification de l'observance du traitement. Son traitement comporte alors Fludrocortisone 75 gamma/j et l'hydrocortisone est remplacée par Dexaméthasone DECADRON 1cp/j, susceptible d'exercer un rétrocontrôle plus puissant au niveau surrénalien.

Six mois après, l'enfant présente un syndrome de surdosage aux corticoïdes et pendant l'année qui suit un ajustement permanent de la thérapeutique est nécessaire. Le Décapeptyl est stoppé à l'âge de 11 ans et 8 mois. Le traitement continue à être difficile à conduire sur une période d'une année.

Suit une période de 8 mois avec bon équilibre biologique et bon état général, l'adolescente a 14 ans et n'est toujours pas réglée. Elle est alors hospitalisée pour asthénie majeure, douleurs abdominales, soif et vomissements ; il existe une fuite sodée importante, une rénine active élevée. La maman avait modifié la thérapeutique depuis 24 heures en doublant la posologie de Fludrocortisone et de Décadron.

Depuis cet épisode, le traitement est à nouveau difficile à établir avec une alternance de signes de surdosage : œdèmes des membres inférieurs, prise poids, vergetures et par ailleurs des résultats de bilans biologiques très peu satisfaisants avec des taux de 17 OH progesterone explosifs (voir tableaux).

Les premières règles apparaissent à l'âge de 14 ans et 8mois et deviennent régulières quelques mois plus tard. Le poids est de 52,400 kilos, elle mesure 148,5 centimètres.

Durant la même époque, l'adolescente présente une entorse du genou gauche qui l'oblige à interrompre

son activité sportive.

A l'âge de 16 ans, une chirurgie plastique est réalisée : vestibuloplastie et vaginoplastie , intervention suivie d'une cure d'une sténose orificielle du vagin six mois après.

De 16 ans à 18 ans, le suivi est tout aussi difficile, le bilan biologique de l'année 2000 montre une 17 hydroxyprogestérone à 770 ng/100ml, un cortisol à 3,8 µg/100ml, une testostérone à 1,5 ng/ml qui correspond à un taux de garçon en début de puberté.

Le dernier bilan, réalisé en Pédiatrie en 2001, montre une 17 hydroxyprogestérone à 4700 ng/100ml et une testostérone à 1,8 ng/ml. Le traitement comporte Hydrocortisone 10mg matin, midi et soir et fludrocortisone 50 µg 1cp matin et 1cp soir.

AU TOTAL :

Melle V S présente une Hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 21 hydroxylase avec syndrome de perte de sel survenu en période néonatale et anomalies des organes génitaux classé Stade IV selon la classification de Prader.

A l'âge de 2ans : chirurgie plastique

Flambée pubertaire à l'âge de 9ans et demi, mise sous Decapeptyl, traitement suivi jusqu'à l'âge de 12 ans. Durant ces deux années, la freination surrénalienne n'est pas satisfaisante et l'hypothèse de non observance du traitement est évoquée, la prise du traitement de manière régulière au cours d'une hospitalisation n'a pu vérifier cette hypothèse.

Après l'arrêt du Décapeptyl, la freination surrénalienne est de meilleure qualité jusqu'à un épisode de décompensation surrénalienne.

Depuis cet épisode, survenu à l'âge de 14 ans, le traitement a toujours été difficile à conduire avec d'une part, de nombreuses périodes de surdosage en glucocorticoïdes avec notamment la présence de vergetures importantes qui gênent beaucoup la patiente et d'autre part, une freination surrénalienne le plus souvent non satisfaisante sur le plan biologique, cependant l'adolescente semble bien réglée depuis l'âge de 14 ans et demi.

C'est dans ce contexte, à l'âge de 16 ans, que la chirurgie plastique est réalisée : vestibuloplastie et vaginoplastie et cure d'une sténose orificielle six mois après.

Durant les deux années qui suivent, le suivi est difficile et les consultations s'espacent.

La patiente est adressée en consultation dans le service d'Endocrinologie Adulte.

Tableau 1 : Suivi pédiatrique : Résumé de la biologie et de la thérapeutique

Année	Biologie			Traitement		
	Mois	17 OH-P	Testo	HC	Fludro	DXM ou décadron
1983	octobre	84		10	100	
1984	avril			20	100	
	septembre			10	100	
1985	juillet	>2000		10	50	
1986	septembre			10	50	
1987				10	50	
1988	avril			10	arrêt	
1989	mai	>1000		20		
1990	mars			20		
1991	juillet	>1000		20		
1992	septembre	>1000		20		
1993	mai	29400	4,5	30	50	
	juillet	192	0,52	30	50	
	septembre	5423		40	50	
	novembre	7419		25	50	
	décembre	3619	1,2	30	50	

1994	juin	553	0,74	30	50	
	septembre	1573	1	30	50	
	novembre	17700		arrêt	75	1 cp
1995	mai	201	1,5		75	1 cp
	juin	96		15	75	arrêt
	juillet	8122	0,95	15	100	
	septembre	17700		arrêt	125	½ cp
1996	avril	16215			125	#
	août	2717	2,06		100	#
1997	février	518			100	##
	octobre	17455			100	1 cp
	décembre	42296			150	2 cp
1998	juin	182		18	100	↓ puis arrêt
	octobre	25127	2,4	20	75	
1999	août	15240	1,5	30	75	
	septembre	1800		30	100	
2000	avril	770	1,5	30	100	
2001	mars	4700	1,8	30	100	

17 OHP : 17 Hydroxyprogestérone : ng/100ml

Testo : Testostérone : ng/ml

HC : Hydroxycortisone : µg/j

DXM : Dexaméthasone Posologie : # ½ cp un jour puis 1 cp le jour suivant.

½ cp sur deux jours puis 1 cp le troisième jour.

TABLEAU 2 : Croissance et stades pubertaires

ANNÉE	ÂGE	TAILLE	POIDS	STADES PUBERTAIRES
1983	Naissance : Sept	48 cm	2270 g	
1984	1 an	70 cm	7670 g	
1985	2 ans			
1986	3 ans	90 cm	12900 g	
1987	4 ans	99 cm	14900 g	
1988	4 ans 7 mois	1,005 m	15600 g	
1989	5 ans 6 mois	1,009 m	18900 g	
1990	7 ans	1,115 cm	19,800 kg	
1991	7 ans 6 mois	1,28 m	26,700 kg	P2 A1 S1
1992	9 ans	1,33 m	30,400 kg	P2 A1 S1
1993	9 ans 10 mois	1,375 m	40,200 kg	P2 A2 S1
1994	10 ans 11 mois	1,41 m	44,100 kg	P3 A1 S1
1995	11 ans 8 mois	1,415 m	45,900 kg	P3 A2 S1
1996	13 ans	1,49 m	49,900 kg	P4 A4 S4
1997	14 ans	1,48 m	47,200 kg	
1998	15 ans	1,485 m	50,500 kg	
1999	16 ans	1,485 m	51,800 kg	P4 A2 S4

2 Histoire médicale à l'âge adulte

Lorsque la patiente consulte la première fois en Endocrinologie Adulte, en juin 2001, Elle a 18 ans.

Ses règles sont régulières, sa principale plainte se situe au niveau du poids : elle dit avoir pris 14 kilos en 3 mois.

Elle mesure 1 mètre 50 et pèse 64 kilos, soit un IMC à 28. La tension artérielle est à 12/6.

Les caractères sexuels secondaires sont normaux, la prise pondérale est globale avec un IMC de 28. Il existe une nette prédominance sur la partie inférieure du corps, au niveau des cuisses et des hanches avec une certaine infiltration cutanée.

Donc pas vraiment de signes de surdosage, même s'il existe des vergetures verticales à la racine des membres inférieurs.

Sur le plan thérapeutique ; le traitement préconisé est le même depuis 1999, c'est-à-dire depuis l'âge de 16 ans, en dehors d'une légère augmentation des doses sur la dernière année.

Il comporte : Hydrocortisone : 15 mg le soir et 15 mg le matin ; Fludrocortisone 25 µg le matin et 25 µg le soir. L'observance est régulière selon ses dires. On constate cependant que la patiente a modifié d'elle-même les doses, puisque le traitement prescrit en pédiatrie, 3 mois auparavant comportait Hydrocortisone 10mg, matin, midi et soir et Fludrocortisone 50 µg matin et soir.

Le dernier bilan biologique réalisé en pédiatrie retrouve :

- une 17 OHP à 4700ng/100ml,
- une testostérone à 1,8 ng/ml.

Le traitement est réajusté : Hydrocortisone 20mg le soir et 10mg le matin

Fludrocortisone 100µg par jour.

Au total :

- Insuffisance de freination surrénalienne.
- Surpoids qui semble plus lié à des erreurs alimentaires et au manque d'activité physique plutôt qu'à un surdosage en corticoïdes. Une consultation diététique est proposée.

En octobre 2001, elle consulte dans le service de Médecine interne B au CHU de Limoges.

Son problème de poids semble toujours la préoccuper, cependant on note une stabilisation pondérale par rapport à la dernière consultation.

L'examen clinique est inchangé.

Le bilan biologique montre une meilleure freination avec :

- une 17 OH hydroxyprogestérone à 1999 mg/100ml,
- une testostérone libre à 1,59 ng/ml.

En octobre 2001, elle consulte auprès du Professeur Bertagna, Service d'Endocrinologie Adulte à l'hôpital Cochin.à Paris.

Année **2002**,

La patiente est hospitalisée dans le service de Médecine interne B, au CHU de Limoges pour bilan d'asthénie.

L'asthénie est modérée, sans point d'appel. L'examen clinique est inchangé.

- Bilan biologique: 17 OH hydroxyprogestérone : 1920ng/100ml
testostérone : 1,35ng/ml, SDHA : 44µg/100ml

Le scanner surrénalien retrouvait une hyperplasie bilatérale.

Traitement prescrit : Hydrocortisone 20mg le soir et 20mg le matin

Fludrocortisone 100µg par jour.

Ce traitement est prescrit ponctuellement pour 15 jours puis l'Hydrocortisone est diminuée à 25 mg par jour.

Par la suite, la patiente consulte une nouvelle fois à Paris auprès du Professeur Bertagna : Décembre 2002.

Age : 19 ans.

Son poids est de 57 kilos pour une taille de 1 mètre 49 : IMC sub normal à 26. TA 11/6.

L'asthénie est persistante. Aménorrhée depuis 4 mois.

L'examen clinique est inchangé.

Le bilan biologique retrouve : 17 OH hydroxyprogestérone à 2350ng/100ml,

testostérone libre à 5,6 ng/ml, une ACTH à 239 pg/ml,

estradiol à 260pg/ml:

Le scanner abdominal montre des surrénales franchement hyperplasiques.

Au total :

Hyperandrogénie franche

Freination insuffisante

Supplémentation minéralocorticoïde insuffisante.

Traitement prescrit :

Decadron : ½ cp le soir.

Hydrocortisone : 10mg le matin.

Fludrocortisone 150µg par jour en trois prises.

Durant **l'année 2003** ; la patiente, 20 ans, ne consulte pas. En fin d'année, elle communique au Professeur Bertagna, un bilan biologique dont les résultats ne sont pas retrouvés. Le courrier qu'il lui adresse fait état d'améliorations spectaculaires par rapport à l'année précédente. Le traitement est maintenu aux mêmes posologies.

Melle V. est revue dans le service d'Endocrinologie du CHU de Limoges, en **Avril 2005** elle a changé d'interlocuteur médical.

Elle a 20 ans 7 mois. Elle présente un poids normal avec adiposité gynoïde,

Poids 54 kilos pour 1 mètre 53 : IMC 23 ; TA 10/7. Ses règles sont irrégulières.

La pilosité pubienne semble discrètement losangique mais difficile à apprécier car la zone est épilée. On note une pilosité au niveau de la nuque.

Sur le plan biologique, l'interprétation du bilan surrénalien sera gênée par la prise récente d'un corticoïde pour trachéo-bronchite.

Le cortisol à 8 heures est bas : 1,77 g/100ml.

La 17 OH hydroxyprogestérone est à 15850 ng/100ml,

L' ACTH est à 130 pg/ml ; l'activité rénine est discrètement augmentée au repos et à l'effort.

Nous ne disposons pas de valeur de la testostérone: le tube s'étant cassé dans le transport.

Le cholestérol total est à 1,17 g/l, l'HDL à 0,31g/l et les triglycérides à 1,68g/l

L'imagerie surrénalienne par scanner montre une hypertrophie surrénalienne stable par rapport à 2003.

En attente du taux de Testostérone, le traitement n'est pas modifié.

La patiente est revue à la fin de ***l'année 2005.***

Son poids est stable, la TA est à 13/7. Elle se sent mieux.

Sur le plan gynécologique, elle est en aménorrhée depuis juillet. Elle se plaint d'une gêne au niveau du sexe. L'interrogatoire, sur ce sujet, est difficile et elle refuse une nouvelle fois l'examen gynécologique proposé. Selon ses dires, une consultation est programmée auprès du chirurgien plasticien pour reprise de clitoridomégalie.

Le bilan biologique montre alors une insuffisance de freination surrénalienne :

17 OH hydroxyprogestérone : 2250 ng/100ml

ACTH : 201 pg/ml , aldostérone : 510 pg/ml

Testostérone totale : 3,23 ng/ml

17βestradiol : 66 pg/ml

Bilan lipidique parfait

L'augmentation de la 17 OH hydroxyprogestérone et de la testostérone peuvent expliquer l'aménorrhée secondaire rencontrée par la patiente. La thérapeutique est renforcée afin d'obtenir une meilleure freination :

Dectacyl 1cp le soir

Hydrocortisone 20 mg le matin

Fludrocortisone 150 µg/jour en trois prises.

La patiente sera revue alors en ***2008.***

On note une prise de poids de 5 kilos par rapport à 2005 avec un poids de 60 kilos et un IMC de 24. L'examen clinique n'objective pas d'œdème. La TA est 12,5/7.

Sur le plan gynécologique, les règles sont régulières. La patiente n'a pas donné suite à son projet de plastie clitoridienne et elle n'a toujours pas consulté en gynécologie.

Le bilan biologique est stable par rapport à 2005 avec un cortisol du matin à 5,14 µg/ml à la limite inférieure de la normale, une aldostérone à 437 pg/ml (valeur normale : 400 pg/ml), une testostérone un peu plus élevée qu'en 2005 : 3,6 ng/ml.

La freination de l'axe corticosurrénalien n'est donc pas suffisante.

Sur le plan du traitement : la patiente a arrêté le Dectancyl , elle a également modifié la prise de fludrocortisone :100 µg en une seule prise le matin et d'Hydrocortisone : 1 cp et demi le soir. Le traitement est réajusté : Hydrocortisone : 15 mg le soir au coucher

La patiente consulte, à nouveau dans le service d'Endocrinologie .adulte à Limoges ,**début 2012**. Elle est âgée de 28 ans 5mois, elle a encore changé d'interlocuteur.

Elle a subi une ligamentoplastie du genou droit et une arthroscopie à gauche.

Elle présente une aménorrhée depuis 7 mois, elle se plaint d'une prise de poids : poids 71 kilos , IMC 26,7. La TA est à 13/8.

La voie est rauque et on note la présence d'un hirsutisme avec pilosité sur la ligne blanche, la lèvre supérieure et la poitrine.

Il n'y a pas de signes d'insuffisance surrénale ni d'hypercorticisme.

Le bilan biologique objective le manque de freination surrénalienne avec :

une 17 OH hydroxyprogestérone explosive à 48480ng/100ml

une activité rénine à 54ng/ml

un ACTH à 421ng/ml.

une testostérone totale est à 7 ng/ml

Sur le plan du traitement, la patiente dit prendre :

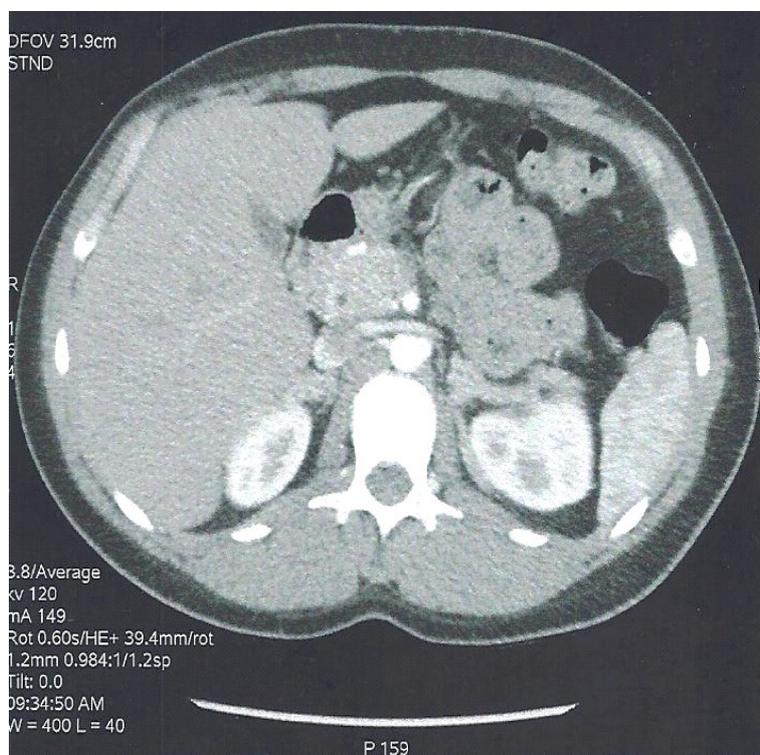
Hydrocortisone 10mg le matin et 15mg le soir

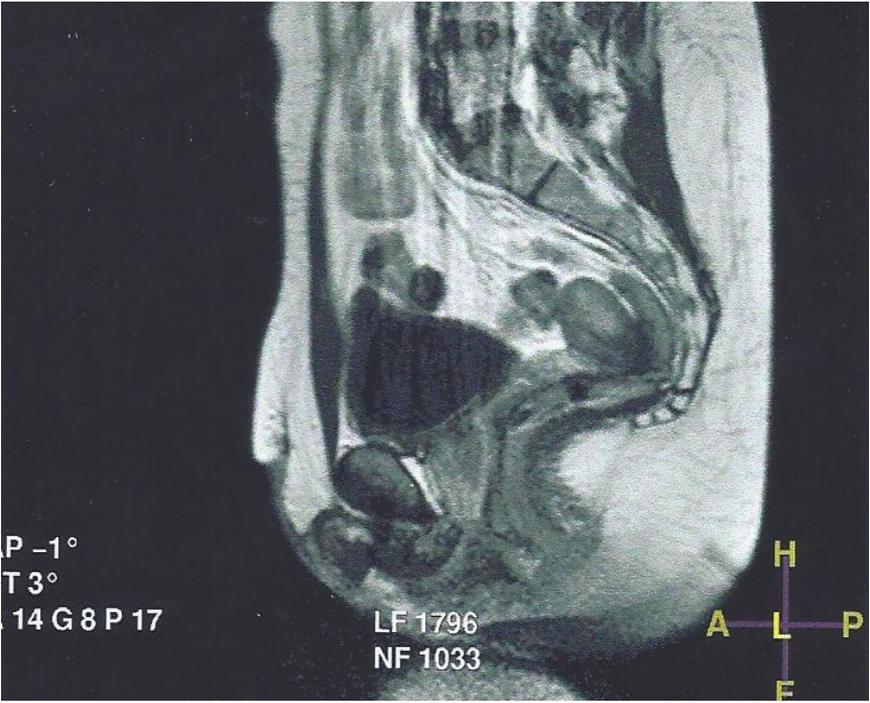
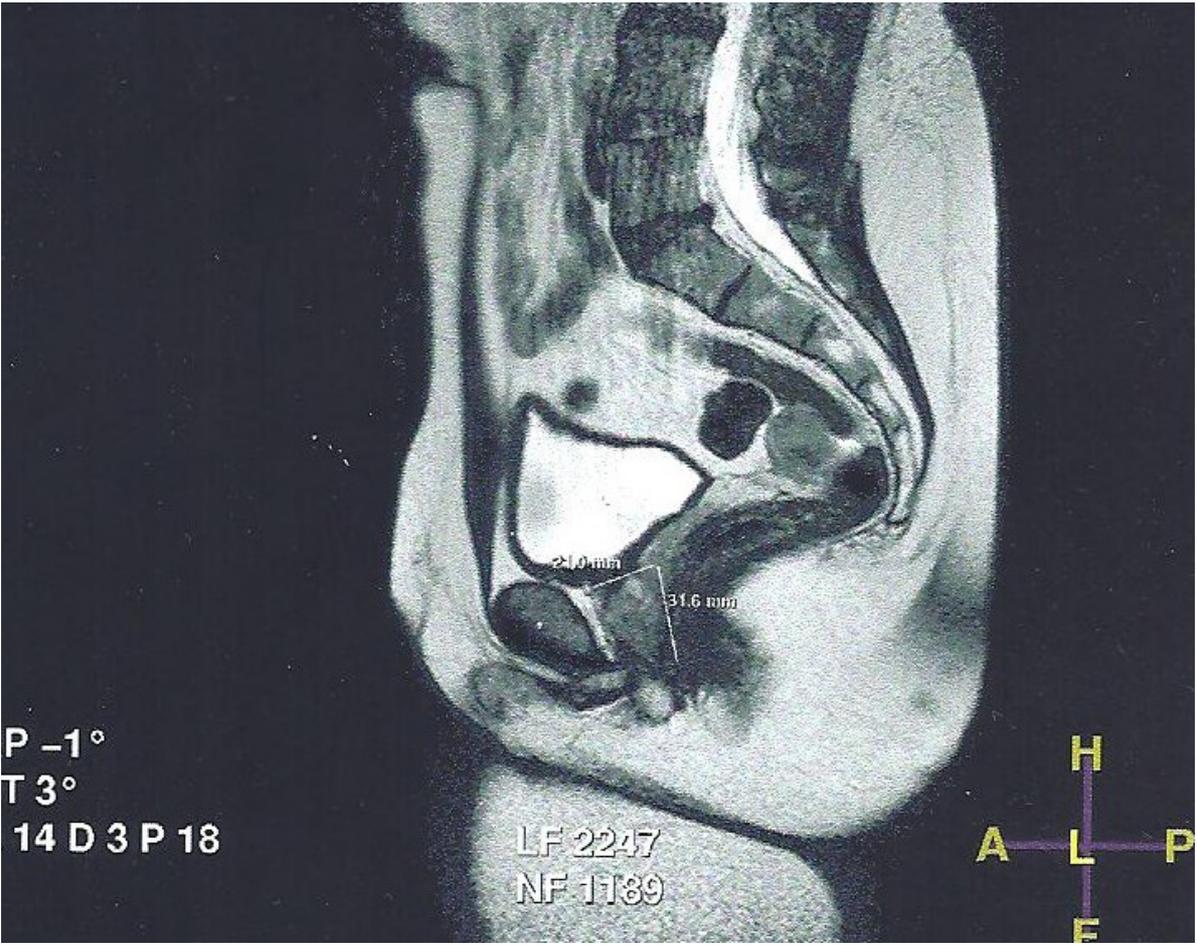
Fludrocortisone 100 µg le matin et 50µg le soir.

La non observance du traitement semble manifeste au vu des taux très élevés de 17OH P.

Le traitement est réajusté : Hydrocortisone 2cp et demi le soir, 1 le matin et Fludrocortisone 2cp le matin et 1 le soir.

Devant le taux très élevé de testostérone, une IRM pelvienne et surrénalienne est demandée à la recherche d'une tumeur surrénalienne et/ou ovarienne. : cf photos ci-après.





L'IRM pelvienne objective alors une structure tissulaire située en dessous du col de la vessie dont les caractéristiques de signal, de morphologie et de topographie, font évoquer une prostate.

Les ovaires sont de taille normale, porteurs de follicules. L'utérus est de taille normale, sans hypertrophie endométriale.

Par ailleurs, on note une hypertrophie clitoridienne sur les coupes sagittales.

La patiente est revue en juin 2012, elle est toujours en aménorrhée malgré une meilleure observance du traitement selon ses dires. Elle a perdu 6 kilos, l'examen clinique est inchangé.

Le bilan biologique révèle

- une 17 OH hydroxyprogestérone est descendue à 29927 ng/100ml,
- l'activité rénine au repos est également plus basse : 16,3 ng/ml
- l'estradiol est un peu remonté à 45 pg/ml
- la testostérone s'est abaissée également : 4,6 ng/ml.
- la delta 4 androsténédione est à 2920 unités soit à un taux dix fois plus élevée que la normale.

Melle V. est revue au mois de juillet.

Son poids est à 62,5 kilos avec un IMC 25,5, elle est donc en surpoids.

La pilosité au niveau du visage a diminué.

Elle a présenté quelques pertes de sang depuis l'augmentation du traitement.

On note l'apparition depuis peu d'une petite tumeur mammaire, mobile, régulière, sensible et sans adénopathie située dans le quart supéro-externe du sein droit.

Echographie et mammographie en cours.

La patiente a accepté de consulter en gynécologie.

Sur le plan surrénalien, un test de freination est mis en route avec : Dectacyl 0,5 : 1cp matin et soir pendant un mois.

Le traitement par hydrocortisone sera repris à l'arrêt du Dectancyl .

Depuis Février 2012, date à laquelle Melle V. est revenue en consultation dans le service d'endocrinologie, la relation de confiance semble s'établir avec le médecin qui la suit. Elle est venue régulièrement aux consultations et a accepté la prise en charge thérapeutique. Un dialogue s'est peu à peu installé.

Dans le cas de Melle V., à l'évidence, la thérapeutique a été régulièrement modifiée par la patiente, dans le sens d'une diminution des doses de glucocorticoïdes, car elle redoutait la prise de poids. Lorsqu'elle était adolescente, son activité sportive était soutenue : elle pratiquait le football et avait un bon niveau. Une entorse du genou gauche l'a obligée à interrompre cette activité sportive. Depuis cet événement, il a été beaucoup plus difficile pour elle de gérer son poids. A l'heure actuelle, elle exerce une activité professionnelle intense, car elle assume deux métiers : la journée elle travaille dans un commerce et le soir dans la restauration.

Par ailleurs, les sujets concernant l'identité sexuelle ont pu être abordés. Elle évoque une période durant laquelle, elle était très gênée par l'hypertrophie clitoridienne (2005), ce qui l'avait conduit à envisager une nouvelle chirurgie plastique.

A l'heure actuelle, elle dit avoir accepté cette condition et semble plus sereine à ce sujet.

La survenue d'une petite tumeur au niveau du sein a permis de proposer à nouveau un suivi gynécologique à la patiente qu'elle a accepté.

TROISIEME PARTIE :

PROBLEMATIQUE DE L'HYPERPLASIE

CORTICO-SURRENALIENNE SEVERE

CHEZ LA FILLE

3 DISCUSSION

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

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 surrénaux, 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]

Le cas de Melle V, illustre le parcours médical difficile et les résistances à l'observance d'un traitement dont les effets, principalement liés au surdosage en corticoïdes, rendent difficile l'obtention d'un équilibre hormonal le moins virilisant possible. Il nous conduit à discuter de l'impact au long cours, de cette hyperandrogénie d'origine surrénalienne.

L'observation rapportée souligne un suivi difficile voire un nomadisme médical à l'âge adulte. Ce dernier explique en partie le manque de connaissances de cette pathologie caractérisée par un suivi dispersé et hétérogène des femmes porteuses de ce déficit. 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 la femme adulte, les objectifs du traitement s'articulent autour du contrôle d'une hyperandrogénie et

la prévention d'une décompensation menaçant le pronostic vital. Chez l'enfant, les objectifs du traitement concernent la croissance staturo-pondérale, le développement pubertaire, harmonieux de la petite fille qui ne sont plus d'actualité après 18 ans. Alors que les préoccupations concernant le développement sexuel et pubertaire évoluant vers la problématique de la vie sexuelle et de la fertilité vont apparaître après 18 ans. Le dossier présenté souligne particulièrement cet aspect de la prise en charge. En effet, en dehors des comptes rendus des interventions de plastie, le dossier ne comporte aucun élément gynécologique, la patiente ayant refusé, jusqu'en 2012 une prise en charge gynécologique.

L'interrogatoire rapporte des cycles menstruels réguliers, étonnants et n'a jamais pu aborder la sexualité. L'examen ne comprend que l'examen du morphotype après une épilation soignée. L'abord des organes génitaux externes a toujours été refusé et la consultation gynécologique éludée.

Ceci nous fait évoquer une ambiguïté dans l'identité sexuelle de Melle V qui est masculine, et hyperactive, ne laissant pas de place à une vie de couple.

Le dossier fait par ailleurs, aborder les risques à plus long terme de pathologies liées au vieillissement, notamment sur le risque fracturaire et cardio-vasculaire, chez cette patiente en hyperandrogénie prolongée. Ce sont les questions plus récemment posées sur l'évolution à l'âge adulte de ces patientes.

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 rend compte des difficultés à atteindre ce but, et souligne que la prise en charge de ces patientes 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 du patient.

3.1.1. Devenir de l'activité gonadique

L'hyperandrogénie surrénalienne, objectivée par l'élévation du taux de 17 OH Progesterone, 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 associée à un tableau d'ovaires polykystiques, même lorsque la corticothérapie

est considérée contrôler correctement l'hypersécrétion surrénalienne [52].. [53]

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

- le rétro-contrôle 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]

Dans le cas de Melle V., l'existence d'ovaires polykystiques n'a jamais été rapportée. Il est vrai qu'en dehors de la période pubertaire où elle a présenté un tableau de puberté précoce puis quelques périodes d'aménorrhée, plus particulièrement lorsque l'hyperandrogénie est très marquée, notre patiente n'a jamais allégué de troubles du cycle. Elle n'a jamais souhaité de contraception qui aurait pu masquer les signes ovulatoires.

Nous avons été intrigués par ce point négatif manquant dans notre observation clinique. Nous formulons l'hypothèse que cet aspect dysfonctionnel a été volontairement dissimulé par la patiente.

3.1.2 Fertilité

L'impact de l'hyperandrogénie sur la mécanique ovulatoire est, par conséquent, à l'origine de l'infertilité. Toutes les études montrent une diminution de la fertilité chez ces patientes.

Elle semble proportionnelle au degré d'atteinte donc au taux persistant des androgènes surrénaliens [44].

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] Cependant, ces études concernent surtout des patientes présentant une forme moins sévère et ne peuvent être extrapolées au devenir de la fertilité en cas de bloc complet. Lorsque le déficit est plus sévère, les femmes sont plus infertiles et moins fécondes, mais il n'y a que peu de données dans la littérature. Le taux de fécondité chez les femmes atteintes de forme classique est probablement sous-estimé car les études longitudinales concernant le suivi à long terme, portent sur des femmes encore

jeunes, non exposées à la grossesse. Par ailleurs, elles portent sur un petit nombre de patientes lorsqu'il s'agit de formes avec perte de sel, comme dans le cas de notre sujet, puisque les grossesses restent l'exception chez ces dernières : 0 à 10 % de taux de naissances vivantes. [55]

Une autre étude estime que dans les formes classiques d'hyperplasie corticosurrénalienne, le taux de fécondité est d'environ deux fois moindre que dans la population générale [44] : 33 à 50% de taux de naissances vivantes..

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

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

Notre patiente n'a jamais exprimé de désir de grossesse ni de volonté de recourir à une contraception. Rappelons que dans son parcours médical en Endocrinologie Adulte, elle a toujours été dans la dissimulation.

La mécanique fonctionnelle de l'appareil génital externe ou les signes francs d'hyperandrogénie n'ont jamais pu être évalués par les trois endocrinologues intervenant initialement dans le suivi.

Elle avait assuré dès l'âge de 18 ans revoir le plasticien pour prendre en charge une hypertrophie clitoridienne gênante. Ceci n'a jamais été fait. S'agit-il d'une ambivalence? D'un choix permettant une sexualité plus épanouie ?

Il semble que le dernier médecin endocrinologue ait pu la convaincre d'accepter le suivi gynécologique. Cette consultation spécialisée reste cependant en attente.

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, le surpoids fréquent chez ces patientes [58] et l'hyperandrogénie chronique, présents dans le cas de Melle V pourraient avoir un effet protecteur de la masse osseuse.

3.1.3 Impact cardio-vasculaire et métabolique

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

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

Des études récentes, menées sur des adultes jeunes concernées par l'HCS, permettent cependant de préciser les facteurs de risques cardio-vasculaires de cette population. Une augmentation de la masse grasse, de la pression artérielle et de l'insuline est déjà observée dans cette population à l'adolescence [60]

Une étude suédoise portant sur 61 femmes adultes semble ne retrouver de différence significative de l'index pondéral ou du rapport taille/hanche que chez les femmes de plus de 30 ans [61]. La plupart de ces

études retrouvent, par contre, de façon concordante une augmentation de l'insulinosécrétion [56].

Pour Melle V., il existe vraisemblablement un risque cardiovasculaire accru : bien qu'elle ne présente pas actuellement d'hypertension artérielle, le syndrome métabolique est patent : IMC à 27, tour de taille augmenté à 94 centimètres et un bilan lipidique perturbé avec une hypertriglycéridémie à 1,68 g/l et un cholestérol HDL bas à 0,31 g/l, le cholestérol HDL est à 1,17 g/l. Le profil glycémique est quant à lui normal.

Rappelons qu'il s'agit d'une jeune femme qui depuis l'adolescence est régulièrement en surpoids. D'ailleurs, lors des premières consultations en Endocrinologie, dans les années 2000, une consultation diététique lui avait été proposée mais refusée ;

A ce jour, en 2012, l'enquête alimentaire révèle un excès d'apport en sucres et en graisses, qui majorent son syndrome métabolique.

Il a été proposé un accompagnement nutritionnel. Mais, Melle V dit souhaiter reprendre « l'alimentation du sportif » qu'elle suivait lorsqu'elle était adolescente. A cette époque, elle pratiquait une activité sportive de bon niveau (football). Une entorse du genou gauche l'a obligée à interrompre cette activité sportive. Depuis cet événement, il a été beaucoup plus difficile pour elle de gérer son poids. A l'heure actuelle, elle exerce une activité professionnelle intense, car elle assume deux métiers : la journée elle travaille dans un commerce et la soirée dans la restauration. Ce sont des activités professionnelles pénibles qui nécessitent un bon engagement physique mais qui ne lui permettent pas de stabiliser son statut pondéral.

Par ailleurs, elle a subi récemment une ligamentoplastie du genou droit et une arthroscopie du genou gauche et l'on peut espérer que cela l'aidera à reprendre une activité sportive régulière.

3.1.5. Impact sur la sexualité

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

Cette masculinisation et ces modifications corporelles influencent le développement de la sexualité chez ces patientes. [62].

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 [63]; l'attention de la littérature se focalisant plus volontiers sur les suites des interventions correctrices chez les patientes souffrant d'hypertrophie clitoridienne récidivante ou de sténose vaginale.

Le Centre de Référence Pédiatrique consacré aux Maladies Rares du Développement Sexuel, Paris-Lyon, créé en 2006, a réalisé récemment une étude préliminaire dont le but était d'évaluer le degré d'altération sexuelle chez des femmes adultes jeunes atteintes d'HCS. [62]

Cette étude met en évidence que la majorité d'entre elles n'ont pas une sexualité normale :

Plus de 40 % n'avaient eu aucune expérience de pénétration vaginale. Défaut de lubrification, douleurs à l'intromission, révèlent à l'âge adulte des anomalies fonctionnelles sans doute déjà présentes et plus ou moins ignorées à l'adolescence, comme chez Melle V, pour qui ce sujet a toujours été tabou.

L'activité sexuelle apparaît faible, essentiellement chez celles qui avaient un stade IV-V de Prader à la naissance. Dans ce groupe de patientes, la fréquence des rapports sexuels avec pénétration vaginale est de 60 % inférieure à celle de la population générale. En effet, les troubles de la lubrification, l'absence d'orgasme, de satisfaction et des rapports douloureux sont plus fréquemment identifiés chez les patientes du groupe Prader IV-V [64].

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

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

Un certain nombre de patientes expriment, par ailleurs, des inclinaisons homosexuelles et un comportement sexuel de type masculin. Pour le cas rapporté dans ce travail, cette hypothèse doit être évoquée comme un élément de non compliance médicale. Un des médecins endocrinologues adultes ayant pris en charge notre patiente dans les années 2000, a d'ailleurs évoqué cette problématique de l'identité sexuelle comme étant à l'origine de son refus de consulter en gynécologie et de sa difficulté à parler d'une vie de couple.

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

3.1.6 Aspects psychologiques de l'orientation sexuelle

L'histoire médicale de notre patiente nous conduit à aborder les différents concepts qui peuvent nous

permettre d'approcher le rôle des androgènes sur le comportement sexuel :

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

Elle se définit comme un ensemble de comportements, d'attitudes, de symbolisation et de significations qui s'élaborent au cours du développement psycho-sexuel. Elle représente ce que l'individu pense être, en fonction de son vécu et de son expérience personnelle : C'est l'inclinaison de l'individu à se sentir homme ou femme.

L'orientation sexuelle est l'expérience d'être attirée par un homme ou une femme.

Le genre est l'attribution par la société d'un rôle féminin ou masculin à un individu.

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

Les patientes 46 XX, atteintes de formes classiques de l'HCS, ont été exposées in utero à des concentrations élevées d'androgènes qui vont influencer les fonctions cognitives et le comportement sexuel, mais leurs effets sur l'identité sexuelle n'est pas prouvés. [65].

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

Si l'action des androgènes (et des estrogènes) au niveau cérébral, est mieux connue à l'heure actuelle ; l'effet des influences sociales et culturelles sur les comportements sexuels est en cours d'étude et en particulier dans un groupe de patientes atteintes d'HCS. [66]

Comprendre l'impact des androgènes sur l'identité et l'orientation sexuelles est difficile tant la complexité des facteurs impliqués dans la régulation du comportement humain est grande. Les études actuelles portant sur le développement du cerveau humain, l'analyse des fonctions cognitives et les choix des comportements sexuels chez les femmes affectées, indiquent que le comportement humain n'est pas totalement dicté par les hormones. [67].

Les recherches de Doreen Kimura, Professeur de Psychologie, au sujet des influences biologiques sur les capacités cognitives et motrices des individus, soulignent l'imbrication des facteurs héréditaires et culturels et l'extrême complexité de toutes ces questions. Dans le livre « *Cerveau d'homme, cerveau de femmes* », paru en 2011, [68] l'auteur rapporte ses recherches au sujet des influences biologiques sur les capacités cognitives et motrices des individus selon le sexe chromosomique. Elle souligne l'imbrication des facteurs héréditaires et culturels et l'enchevêtrement des influences : les gènes, les hormones, le stress pendant la vie in utero les événements de la vie de l'enfant, de l'adolescent et la programmation sociale et culturelle du comportement sexuel.

Sur le plan thérapeutique, les connaissances plus approfondies sur ce réseau imbriqué devraient donner des pistes pour une meilleure prise en charge des patients, notamment de ceux présentant une anomalie de la différenciation sexuelle, comme dans le cas de Melle V. qui, malgré ses interventions chirurgicales, conserve une hypertrophie clitoridienne de 4 centimètres (IRM) voisine d'un vagin.

Les recherches en neuropsychiatrie, et plus spécifiquement en neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence, conduites depuis 50 ans auprès d'enfants atteints d'anomalies du genre [69] et le suivi de patients transsexuels, [70] devraient bénéficier aux patients atteints de DSD c'est-à-dire d'anomalies de la différenciation sexuelle, quel que soit le mécanisme physiopathologique de cette anomalie.

Cependant, ces patients souffrant de trouble du genre, ne présentent pas de troubles somatiques du développement des OGE. [71], à l'inverse des patients atteints de DSD.

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

L'observation rapportée rend compte de toute cette problématique car les thèmes relatifs à la sexualité et l'orientation sexuelle n'ont pu être abordés que très récemment avec la patiente. Depuis sa première venue dans le service en 2001, cet aspect clinique, comme le suivi gynécologique, a été régulièrement esquivé par la patiente. On peut trouver l'ébauche d'un dialogue sur ce sujet en 2005. La patiente a alors 22 ans et elle dit être très gênée par une « traction » au niveau du clitoris, ce qui l'avait conduit à envisager une nouvelle plastie visant à corriger la clitoridomégalie, et, selon ses dires une consultation était programmée avec le chirurgien qui l'avait opérée dans son jeune âge. Cette consultation n'a jamais eu lieu de même que les autres consultations gynécologiques qu'elle disait prévoir à proximité de son domicile et qui étaient conseillées.

Par la suite, elle a été perdue de vue dans le service et prise en charge par deux autres médecins endocrinologues adultes en secteur libéral. Nous n'avons aucune information sur cette période de suivi médical nomade, entre 2005 et 2012.

Lors de son retour dans le service hospitalier en début 2012, il est apparu essentiel d'instaurer la mise en place d'une relation de confiance avec Melle V. afin qu'elle puisse aborder ces sujets. Cette relation semble s'instaurer avec le médecin qui la suit désormais : d'une part, elle est venue régulièrement aux consultations et d'autre part, le dialogue sur la sexualité a pu être initié. La patiente se définit elle-même avec une identité sexuelle féminine. Comme il est précisé plus haut, elle avait envisagé la correction de son hypertrophie clitoridienne. A l'heure actuelle, elle dit avoir accepté cette condition et semble plus sereine au sujet de son ambivalence.

La survenue d'une petite tumeur mammaire a permis de proposer à nouveau un suivi gynécologique à la patiente. Elle a accepté de réaliser les examens complémentaires proposés : échographie et mammographie et la consultation gynécologique est prévue.

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

3.2 Problématique de la non compliance au traitement hormonal

Aux difficultés de manque de données dans la littérature, quant au suivi de ces patientes, s'ajoutent les problèmes majeurs de compliance. En effet, ces problèmes sont fréquents chez les adolescentes ; ils le sont aussi chez les adultes jeunes et ils ne sont pas faciles à résoudre. Dans la plupart des cas, les patientes les nient absolument, même en situation d'échec.

L'observation relatée est à ce titre très évocatrice. Après une période de grand nomadisme qui s'est étalée sur une dizaine d'années, au décours du suivi pédiatrique, lui aussi probablement émaillé d'une prise médicamenteuse irrégulière, comme en témoignent les fluctuations biologiques, Melle V semble plus compliant. En effet, depuis Février 2012, date à laquelle Melle V. est revenue en consultation dans le service d'endocrinologie, elle est venue régulièrement aux consultations et a accepté la prise en charge thérapeutique. Un dialogue s'est peu à peu installé. Toutefois, comme précédemment dans son parcours de soins, il est possible que la peur des conséquences d'un taux hormonal en 17 OHP « plafonnant », selon ses

dières, soit le réel moteur à sa relative compliance.

Nous espérons que le fait de répéter inlassablement l'information sur l'intérêt de la freination surrénalienne puisse avoir porté ses fruits. Pour la première fois de son existence, la patiente s'est réellement inquiétée à la vue des taux très élevés des derniers bilans. C'est une situation à laquelle elle n'avait jamais été confrontée

Dans le cas de Melle V, à l'évidence, la thérapeutique a été régulièrement modifiée par la patiente, dans le sens d'une diminution des doses de glucocorticoïdes, car elle redoutait l'hypercorticisme avec la prise de poids. Par ailleurs, les patientes souffrant d'HCS, connaissent bien les effets des thérapeutiques prescrites. Le risque est grand pour elles, d'expérimenter toujours un peu plus loin ces effets dans leur chair. C'est peut-être le cas de notre patiente qui a opté, en un sens, pour un climat hormonal androgénique.

L'impact de cette hyperandrogénie prolongée, insuffisamment contrôlée depuis son enfance, est 20 ans plus tard est à l'origine de la présence d'un tissu prostatique comparable à celui d'un homme adulte de même âge.

3.3 Difficultés de la prise en charge de la prostate

La présence d'une prostate chez les patientes atteintes d'HCS due à un déficit en 21-hydroxylase est très rare, ou du moins très rarement décrite. Ceci souligne, à nouveau, le manque de données concernant le suivi de ces patientes à l'âge adulte.

Il n'est donc pas possible de se prononcer, à l'heure actuelle, sur l'incidence de cette complication.

3.3.1. Revue de la littérature

La première description de la présence d'une prostate dans un cas d'HCS, est relaté par le Professeur de Crecchio en 1865, comme nous l'avons vu au chapitre historique. [8] Par la suite, dans tous les articles que nous avons pu parcourir et qui évoquent ce mémoire, aucun ne signale ce point, et de fait très peu d'articles dans la bibliographie plus contemporaine signalent la présence d'une prostate chez une patiente porteuse d'une hyperplasie congénitale des surrénales.

En effet, bien que la littérature concernant l'HCS due à un déficit en 21 hydroxylase ait été extrêmement conséquente durant le 20^e siècle, seulement quelques observations rapportent la présence d'une prostate

soit à l'examen clinique soit à l'autopsie. [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78]

Depuis l'an 2000, à notre connaissance, deux autres cas ont été rapportés [79] [80]

Voici les éléments principaux recueillis à la lecture de ces articles.

La présence de tissu prostatique a été observée seulement chez les patients présentant des type III à V, selon la classification de Prader.

Trois observations concernent des nouveaux nés et nourrissons. Les deux nouveaux nés ont présenté un syndrome de perte de sel en période néonatale. Les OGE sont masculins avec cryptorchidie. Le premier décède à l'âge de 6 semaines. [73] . L'autopsie retrouve une prostate entre l'angle supérieur du vagin et la face postérieure de l'urètre. Dans le deuxième cas, la prostate est retrouvée lors d'une laparotomie et l'examen histologique confirme qu'il s'agit d'un tissu prostatique. [76] .

La troisième observation concerne un enfant de 22 mois. Il est hospitalisé pour exploration d'une puberté précoce. Le pénis se développe rapidement et l'enfant présente un priapisme récurrent. La prostate est palpable au toucher rectal. Suite à deux interventions chirurgicales, il décède dans un tableau d'infection pulmonaire. [78].

Deux observations concernent des adolescents, 17 et 14 ans, hospitalisés pour bilan d'ambiguïté sexuelle.

Le diagnostic d'HCS est posé et les enfants sont maintenus dans le sexe masculin à la demande de la famille. [75] [80]

Nous avons retrouvé deux cas pour lesquels le diagnostic a été posé à l'âge adulte. Dans ces deux cas les patients ont présenté des complications.

Le premier cas est publié en 1987 [77]

Il concerne une patiente âgée de 60 ans, présentant une rétention urinaire et une masse abdominale.

Cette femme n'a jamais eu de menstruation. Elle a été mariée, et n'a jamais eu de rapports sexuels.

Le diagnostic d'HCS est posé sur le bilan biologique évocateur. L'examen clinique retrouve la présence d'un utérus myomateux et au niveau des OGE un pénis mesurant 6 cm de long, un scrotum sans testicules palpables et un sinus urogénital s'ouvrant au niveau du périnée.

La cystoscopie retrouve un sinus urogénital, un urètre d'environ 3 cm sans verumontanum. Il n'est pas mis en évidence de lobes prostatiques latéraux, mais le mur postérieur de la vessie et le trigone sont soulevés et

évoque la présence d'un lobe médian de tissus prostatique.

Après l'hystéro, salpingo, ovariectomie, devant la persistance de la rétention urinaire, une résection transuretrale de la formation située sous la base de vessie est réalisée.

L'étude histologique objective une hyperplasie bénigne de la prostate et confirme la présence de nombreux léiomyomes. Il est noté, au niveau du hile d'un des ovaires, la présence de cellules ayant l'apparence de cellules de Leydig. Il est noté également la présence de structures tubulaires, à proximité d'une des trompes de Fallope, ayant l'apparence d'un épидidyme et de rete testis ainsi qu'un cordon spermatique.

Cette observation d'HCS plaide pour la persistance de tissus issus des canaux de Wolff simultanément à la mise en place des structures génitales internes féminines se développant aux dépens de canaux de Muller. Ceci est singulier.

Le deuxième cas de prostate féminine adulte est publié en 1996. [74]

Il concerne une patiente qui consulte à l'âge de 32 ans pour une ambigüité sexuelle.

Stade de Prader non précisé, le sinus urogénital s'ouvre à la base du clitoris.

Elle subit une salpingo-ovariectomie : l'utérus et les ovaires sont atrophiés.

L'examen histologique de la pièce opératoire révèle : des ovaires formés seulement d'un stroma, sans follicules primordiaux ; rien de particulier au niveau utérin.

La patiente adopte le sexe masculin et se marie.

A l'âge de 62 ans, il présente des troubles urinaires. L'examen révèle alors la présence d'une prostate avec suspicion de carcinome car les PSA sont élevés à 13ng/ml (NI 0-4ng/ml).

L'examen anatomo-pathologique révélera en effet la présence d'un adénocarcinome prostatique.

Le patient est traité par radiothérapie.

Six mois après, des métastases osseuses apparaissent. Traitement par radiothérapie.

Le diagnostic d'HCS est posé seulement à cette époque.

Notons qu'à l'âge de 68 ans, un cancer à cellules claires de l'endomètre est diagnostiqué. Il pourrait s'agir d'une possible complication de la radiothérapie antérieure.

3.3.3 Le problème de diagnostic de la prostate chez la femme.

La présence d'une prostate s'est faite de manière fortuite dans tous les cas publiés dans la littérature.

Il en est de même dans le cas que nous relatons.

Dans l'observation index, la prostate a été découverte fortuitement lors d'une IRM pelvienne. L'indication de cette imagerie a été posée pour éliminer une éventuelle pathologie tumorale associée au bloc connu, devant les taux de testostérone très élevés. Il s'agissait de la recherche d'une tumeur ovarienne.

L'examen radiologique met en évidence, en dessous du col de la vessie, une structure tissulaire mesurant 32 x 21 x 34 mm dont les caractéristiques de signal, de morphologie et de topographie font évoquer une prostate.

Par ailleurs, l'utérus est de taille normale, il n'y a pas d'hypertrophie endométriale ni d'anomalie du myomètre périphérique. Les ovaires ont également une taille normale et sont porteurs de follicules.

Il n'y a pas d'anomalie vésicale ni rectale.

Il existe enfin, une hypertrophie clitoridienne nette.

Plusieurs questions se posent :

La faible incidence de la présence d'une prostate chez la femme, concernée par le bloc complet .

- Est-elle due à une absence de diagnostic ?
- Ou à un manque de recueil de données ?

Dans tous les cas, cette situation clinique conduit à la discussion des points suivants :

3.3.4 Le problème de l'annonce à la patiente

Annoncer à une jeune femme qu'elle est porteuse d'une prostate, organe masculin, n'est pas chose facile.

Ces patientes, comme nous l'avons vu, ont de nombreux problèmes psychologiques. Elles ont déjà un lourd passé médical et chirurgical. Elles entrent dans la vie adulte avec des problèmes sexuels importants. La présence d'une prostate ajoute encore un élément perturbateur intriqué avec l'implication spécifique que cela comporte au niveau du suivi.

Dans le cas de Melle V; cette annonce n'a pas encore été faite. Comme il a été précisé lors du chapitre précédent, la relation thérapeutique en est à ses tout débuts et d'autres problèmes sont prioritaires, en particulier l'objectif d'atteindre un bon équilibre hormonal et une bonne observance du traitement.

La conduite thérapeutique adoptée est non interventionniste, avec avis pris auprès du Professeur Kutten (Endocrinologie Adulte) et du Professeur Sultan (Endocrinologie Pédiatrique). Il a donc été décidé de ne pas informer la patiente de cette particularité morphologique.

Cette situation permet de souligner l'importance d'une approche multidisciplinaire : endocrinologue, gynécologue, chirurgien, psychologue ; et la nécessité d'une communication optimale entre les médecins qui suivent la patiente. Il serait, sans doute, préjudiciable pour elle d'être mise en confrontation à une annonce « fortuite » de cette particularité. Il semble délicat d'aborder ce sujet, dans l'immédiat, si l'on prend en compte les difficultés que la patiente a rencontrées dans la construction de son identité sexuelle. Etre confrontée à la présence d'un élément somatique masculin pourrait remettre en question l'équilibre qu'elle semble avoir acquis et entraîner des dommages psychologiques majeurs. Cette situation nécessite donc la plus grande précaution. Ainsi, l'annonce ne pourrait s'envisager qu'en consultation binomiale avec un médecin psychiatre.

3.3.2 Le mécanisme physiopathologique

Sur le plan embryologique, dans le sexe masculin, sous l'effet de l'AMH, les canaux de Müller régressent et sous l'influence de la testostérone, entre la 8^e et 12^e semaine de développement, les canaux de Wolff se transforment en un système d'organes qui mettent les testicules en connexion avec l'urètre : épидидyme, conduit déférent et vésicule séminale.

Les trois glandes accessoires- vésicule séminale, prostate et glande bulbo-rectale- du système génital se développent à proximité de la jonction entre les conduits mésonéphrotiques et l'urètre pelvien.

Les vésicules séminales se développent à partir d'excroissances émergeant des conduits mésonéphrotiques au cours de la 10^e semaine.

La glande prostatique commence également à se développer au cours de la 10^e semaine sous forme d'évaginations endodermiques qui bourgeonnent à partir de l'urètre pelvien. Ces bourgeons présomptifs sont induits par le mésenchyme environnant dont l'activité inductrice dépend probablement de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone.

Chez l'embryon féminin, les conduits et structures mésonéphrotiques disparaissent rapidement . Comme

nous l'avons vu dans les rappels embryologiques, quelques vestiges peuvent subsister :

- Dans le méso de l'ovaire : epoöphoron et paraoöphoron
- Près du vagin : de minuscules résidus éparpillés à sa proximité.
- A partir du sinus urogénital,

Dans le cas relaté dans la revue de la littérature, l'étude histologique a révélé la présence de cellules de Leydig dans le hile de l'ovaire et des structures tubulaires ayant l'apparence de structures épидидymite et également un cordon spermatique. A la lumière de ce compte rendu anatomopathologique, on peut supposer d'une part, que des éléments analogues peuvent se trouver tout le long des voies génitales internes, et d'autre part, s'il existe des cellules de Leydig, se pose le problème d'une sécrétion majorée d'androgènes à partir de ces cellules.

3.3.5. Problème du suivi de cette prostate

Les études histologiques rapportées dans la littérature confirment qu'il s'agit bien d'un tissu prostatique parfaitement semblable au tissu prostatique masculin.

Par ailleurs, elles rapportent les complications spécifiques à la prostate notamment l'adénome prostatique et l'adénocarcinome.

Il nous semble donc judicieux de compléter le bilan morphologique chez les jeunes filles et jeunes femmes porteuses d'une HCS dès lors que le traitement n'est pas freinateur, à la recherche de ces vestiges embryonnaires. La question du délai nécessaire de l'imprégnation hormonale androgénique reste débattue. Toutefois, les cas cliniques des deux nouveaux nés et de la petite fille de 5 ans présentant une prostate laisse penser qu'une attention précoce doit être envisagée . [73] [76] [78]

Il est donc nécessaire d'instaurer une surveillance avec au minimum un dosage annuel des PSA.

3.4 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.

3.4.1. 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.

3.4.1.1 Terminologie des anomalies du développement sexuel

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 Sex Differentiation (DSD). La terminologie des anomalies de la différenciation sexuelle n'a cessé d'évoluer depuis le début du 20^e siècle. En 2006, la conférence de consensus de Chicago [81] a abouti à une proposition de classification. Dans cette nouvelle classification, les anomalies présentées par notre patiente se définissent en 46, XX DSD.

3.4.1.2 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. [82]. 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 [83]. 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.

3.4.2 Petite enfance : la chirurgie de féminisation

3.4.2.1 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. [63]°

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.

3.4.2.2 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. [63]. 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'introïtus 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 [84]et certains chirurgiens demandent dans ce domaine aux cliniciens de revoir la pratique. [85]. 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. [63]

Dans le cas de Melle V, la question de la nécessité d'une intervention de féminisation peut se discuter. Ce nourrisson a été dans un premier temps déclaré de sexe masculin et il a été nommé Yohan, puis renommé Stéphanie avec pour diagnostic une anomalie des OGE stade IV de Prader. Son parcours médical et psychologique montre les difficultés rencontrées à une prise en charge qui puisse être bénéfique pour elle.

3.4.2.3 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 bi-sexualité ?) peut-être 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 [83] 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 2012, 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 a suscité la mise en place d'un centre de référence français « Maladies Rares Du Développement Sexuel » qui concrétise les efforts des médecins pour se porter à la pointe du traitement de HCS et préparer les patients à une vie adulte optimale.

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 compliance 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 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.

Une étude devrait également être menée sur les résultats à long terme de la prise en charge thérapeutique notamment chirurgicale lorsque ces patientes étaient enfant. Les informations recueillies par ces études devraient permettre aux cliniciens et aux parents de prendre la meilleure décision qui soit

Annexe : suivi des consultations en Pédiatrie

1983

- ❖ *Septembre* : naissance à terme, voie basse.
 - Déclaré sexe masculin
 - Taille : 48 cm
 - Poids : 2270 g,
 - Hypospadias, testicules non perçus
 - Hypotonie globale, hypothermie
 - Réanimation néo-natale
 - J7 : syndrome de perte de sel
 - conduisant au diagnostic d'Hyperplasie congénitale par bloc en 21 hydroxylase.
 - Anomalies de la différenciation sexuelle de stade IV de Prader
 - Poids de sortie : 3920 g pour une taille de 55 cm
 - Traitement : Hydrocortisone 5 mg/j
 Fludrocortisone 100Y/j
 Supplémentation NaCl
- ❖ *Octobre* : Récidive de la déplétion sodée : réajustement du traitement
 - Traitement : Hydrocortisone 10 mg/j
 Fludrocortisone 100Y/j
 Supplémentation NaCl

1984

- ❖ *Avril* : 7 mois :
 - Taille : 65 cm
 - Poids : 6500 g
 - Traitement : Hydrocortisone 20 mg en deux prises
 Fludrocortisone 100 Y/j
 Supplémentation NaCl
- ❖ *Août* : la croissance staturale s'infléchit : ajustement de la dose d'hydrocortisone
 - Traitement : Hydrocortisone 10 mg/ j
 Fludrocortisone 100 Y/j
 Supplémentation NaCl

❖ **Septembre : 1 an**

- Taille : 70 cm
- Poids : 7670 g

1985

❖ **Mai : 20 mois** : virage cuti :

- Traitement : Myanbutol,
Rimifon durant 3 mois puis Rimifon durant 6 mois

❖ **Novembre** : Vulvovaginoplastie et clitoridoplastie.

1986 : **32 mois** croissance staturo-pondérale satisfaisante : -1 D.S. Age osseux 30 mois

3 ans :

- Taille : 90 cm
- Poids : 12900 g
- Traitement : idem

1987 : **4 ans 2 mois** :

- Taille : 99 cm
- Poids : 14900 g
- Traitement : idem

1988

❖ **Mars : 4 ans 6 mois** :

- Taille : 100,5 cm
- Poids : 16000 g

❖ **Avril : 4 ans 7 mois** :

- Taille : 100,5 cm
- Poids : 15600 g (- 400g en 1 mois) 0
- Traitement : Arrêt : Fludrocortisone - Hydrocortisone 10mg/j

1989

❖ **Janvier : 5 ans 4 mois** :

- Taille : 100,6 cm
- Age osseux : 6 ans 10 mois
- Poids : 18200 g
- Traitement : Hydrocortisone 10 mg/j

❖ **Mai : 5 ans 6 mois** :

- Taille : 100,9 cm

- Impubère TA : 9/6
- Poids : 18900 g
- Traitement : Hydrocortisone 15 mg/j

1990

❖ **6 ans et 6 mois :**

- Taille : 114,5 cm
- Poids : 20,400 kg
- Traitement : Hydrocortisone : 20 mg/j

❖ **7 ans :** Taille : 115 cm

- Poids : 19800 g
- Traitement : Hydrocortisone : 20 mg/j

1991

❖ **Janvier : 8 ans 2 mois**

- Taille : 123,5 cm
- Poids : 25,300 kg
- Age osseux en rapport
- Bilan hormonal satisfaisant
- Traitement : Hydrocortisone : 20 mg/j

❖ **Mars : 8 ans 6 mois :**

- Taille : 128,0 cm
- Poids : 26,700 kg
- P2 A1 S1 :

1992

❖ **9 ans:**

- *Taille : 1,33 m*
- *Poids : 30,400 kg*
- *Période pré-pubertaire : P2 A1 S1*
- Accélération de la vitesse de croissance ?
- Dosages hormonaux normaux

1993

❖ **Avril : 9 ans 7 mois**

- *Taille : 1,36m, Poids 31,400 kg*

❖ *Décembre :*

- Taille : 1,38 m,
- Poids : 40,100Kg (perte de poids ?)
- Age osseux en rapport, par rapport à celui d'il y a 6 mois.
- Bilan hormonal de plus en plus perturbé :
 - 17 OH-Progestérone qui continue à augmenter : 7519 ng/ml
 - ACTH : 158 pg/ml
 - Fuites sodées persistantes
- Traitement : Stop Décapeptyl

1994 : 11 ans

❖ *Janvier :*

- Bilan meilleur : 17 OH-progestérone : 3619 ng/100 ml ; ACTH 25 pg/ml
- Traitement : réintroduction du Décapeptyl : 1 amp toutes les quatre semaines
Hydrocortisone : 30 mg/j,
Florinef 50Y/j

❖ *Juin :*

- Taille : 139,5 cm
- Poids : 41 kg
- 17 OH-Progestérone : 553 ml/100 ml, ACTH : 10 pg/ml
- Traitement : idem
-

❖ *Août :*

- Taille 141 cm
- Poids : 44,100 (+ 3,200 kg en 2 mois 1/2)
- A1 S1 P3
- Traitement : idem

❖ *Septembre :*

- Bilan biologique : 17 OH-progestérone : 1573 ng/100 ml, ACTH : 10 pg/ml
- Traitement : idem

❖ *Décembre :*

- Taille : 141 cm
- poids : 42,300 kg
- Age osseux : 13 ans 6 mois

- Bilan hormonal complètement déséquilibré :
 - $\frac{8}{5}$ 17 OH-Progestérone 17700 ng/100 ml,
 - $\frac{8}{5}$ ACTH 154,
 - cortisol très bas à 1 μ /100 ml
 - Testostérone très élevée : 0,9 ng/ml
 - Fuites sodées persistantes

Hospitalisation pour vérifier observance du traitement: Au bout de 5 jours de traitement, 17OH progestérone non amélioré et cortisol toujours aussi bas

- Traitement : arrêt hydrocortisone
 Introduction : Dexaméthasone : 1 cp/jour
 Fludrocortisone : 75Y/j

1995 : 12 ans

❖ **Mai : 11 ans 8 mois:**

- Taille : 141,5 cm
- Poids 45,900 kg
- S1 A2 P3
- Bilan biologique : 17 OH-Progestérone : 201 ng/100 ml
 ACTH : 8,1 pg/ml
 Activité rénine au repos: 65 ng/ml.
- Traitement : Arrêt du Décapeptyl
 Dexaméthasone: 1 cp/j
 Fludrocortisone : 75Y/j

❖ **Juin** : consulte car syndrome de surdosage en corticoïdes : Prise de poids 1kg en un mois, vergetures pourpres nombreuses, visage bouffi, œdèmes des membres inférieurs.

- 17 OH-Progestérone: 96 mg/100 ml
- ACTH: 7,6 pg/ml
- Traitement : Stop dexaméthasone ;
 Hydrocortisone : 15 mg/j
 Fludrocortisone : 75Y/j

❖ **Août** :

- Taille : 142,5 cm
- Poids : 46,100 kg

- TA : 8/6, OMI prenant le godet
- Age osseux stable depuis 8 mois : 13, 14 ans.
- 17 OH-Progestérone : 8122 ng/ml
- Traitement : Hydrocortisone: 15 mg/j
Fludrocortisone: 100Y/j

❖ *Septembre :*

- Nouveau bilan : 17OH 13200 ng/100 ml.
- Traitement : Decadron : ½ cp/jour
Fludrocortisone : 125Y/jour

❖ *Novembre :*

- Persistance vergetures mais amélioration
- 17 OH-progestérone : 2166 ng/100 ml

1996 : 13 ans

❖ *Avril :*

- Taille : 147,5 cm,
- Poids : 46,2 kg,
- A2 S4 P4
- 17 OH-Progestérone : 16215 ng/100 ml
- Fuites sodées.
- Traitement : Décadron : 1cp un jour sur deux (½ cp le matin ; ½ cp le soir, ½ le lendemain)
Fludrocortisone : 125Y/jour

❖ *Juillet :*

- Taille : 147,5 cm
- poids : 46 kg
- 17 OH-Progestérone : 3135 ng/100 ml
- Traitement : Décadron : 1 cp un jour sur deux et ½ cp le lendemain
Fludrocortisone : 100Y/jour

❖ *Septembre :*

- **Taille : 149 cm**
- Poids : 49,900 kg
- TA 13/8
- S4 P4 A4

- Age osseux : 13 ans 6 mois.
- 17 OH-Progestérone : 2717 ng/100 ml
- *Traitement* : Idem

1997 : 14 ans

❖ *Février* :

- Taille : 148 cm
- Poids : 47,400 kg
- 17 OH-Progestérone : 518 ng/100 ml
- Traitement : Décadron : 1 cp sur trois jours, ½ cp les autres jours

❖ *Août* :

- Taille : 147,5 cm ;
- poids : 47,400 kg.
- 17OH Progestérone : 3500 ng/100 ml

❖ *Octobre* : **14 ans** :

Hospitalisation car Asthénie+++ , soif, douleurs abdominales et vomissements font évoquer une décompensation surrénalienne aiguë. La maman avait modifié la thérapeutique depuis 24 h.

- Taille : 148 cm ;
- poids : 47,200 kg.
- Bilan biologique : 17 OH-Progestérone : 571 ng/100 ml
Rénine active au repos : 35 ng/100 ml
Fuite sodée importante
- Fibroscopie gastrique : hernie hiatale
- Echographie abdomino-surrénalienne strictement normale
- Ostéo-densitométrie : Normale.
- Traitement : Décadron : 1 cp/jour
 Fludrocortisone : 50Y/j

❖ *Octobre* :

- Bilan biologique : 17 OH-Progestérone : 17455 ng/100 ml
- Même traitement

❖ *Décembre* :

- 17OH 42293 ng/100 ml,
- activité rénine très augmentée à 213 ng/l

- Traitement : Décadron : 1 cp matin, 1 cp soir.
Fludrocortisone : 75Y le matin - 75Y le soir

1998

- ❖ *Mars* : **14 ans 6 mois** : premières règles
- ❖ *Juin* : Surdosage clinique en corticoïdes : OMI, prise de poids, vergetures sur tout le corps, se sent mal dans sa peau. Tableau majoré par une entorse genou. Ne fait plus de sport.
 - Taille 148,5 cm ;
 - Poids : 52,400 kg : TA : 12/8
 - Biologie : 17 OH-progesterone : 182 ng/100 ml
 - Traitement : Stop Décadron
Hydrocortisone: 9 mg le matin, 9 mg le soir.
Fludrocortisone : 75Y/j
- ❖ *Octobre* : **15 ans** : Règles régulières depuis juin
 - Taille : 148,5 cm ;
 - Poids : 50,500 kg
 - Pas de signes d'hyperandrogénie clinique
 - Biologie: 17 OH-progesterone : 25127ng/100ml
Testostérone : 2,4 ng/ml.
 - Traitement : Hydrocortisone : 10 mg matin, 10 mg le soir
Fludrocortisone : 75Y/j

1999 : 16 ans

- ❖ *Février* :
 - Taille : 148 cm
 - Poids : 49,900 kg
 - A2 P4 S4
 - Vergetures s'estompent
 - Biologie : 17 OH-progesterone : 6953 ng/100 ml
 - Traitement : Hydrocortisone : 15 mg matin, 15 mg le soir
Fludrocortisone : 75Y/j
- ❖ *Août* :
 - Biologie : 17 OH-progesterone : 15240 ng/100 ml,

Testostérone : 1,5 ng/ml

- Cortisol effondré (indosable)
- Nouveau bilan après observance traitement :
 - 17 OH-progesterone : 1800 ng/100ml
 - Cortisol : 34 µ/ml
- Traitement : Hydrocortisone : 15 mg matin, 15 mg le soir
Fludrocortisone : 1 cp le matin, 1 cp le soir.
- ❖ *Septembre* : Consultation en urgence pour douleurs abdominales et vomissements.
 - Taille : 148,5 m
 - Poids : 51,800 kg.
- ❖ *Novembre* : **16 ans** Plastie Vestibuloplastie pour féminisation vaginoplastie

2000 : 17 ans

- ❖ *Février* :
 - Bilan biologique : 17 OH-Progesterone : 770 ng/100ml,
Cortisol: 3,8 µg/100ml
Testostérone: 1,5 nmol/l
 - Traitement : Hydrocortisone 15 mg le matin, 15 mg le soir
Fludrocortisone 50Y le matin, 25Y le soir.
- ❖ *Juin* : Cure de sténose orificielle du vagin

2001 : 18 ans

- ❖ *Mars* :
 - Bilan biologique : 17 OH-Progesterone : 4700 ng/100ml,
Testostérone : 1,8 ng/ml
 - Traitement : Hydrocortisone : 10 mg matin, midi et soir
Fludrocortisone : 50 µg matin et soir

Passage en consultation d'Endocrinologie Adulte .

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Le sinus uro-génital
- Figure 2 : Représentation schématique de l'embryologie de la différenciation sexuelle des organes génitaux internes
- Figure 3 : Accolement des canaux de Müller
- Figure 4 : Théorie classique, la lame vaginale est formée par les bulbes sino-vaginaux entoblastiques (1) et le tubercule de Müller mésoblastique
- Figure 5 : Formation du vagin, théorie sinusale, la lame vaginale est entièrement formée par les bulbes sino-vaginaux
- Figure 6 : Résumé du développement fœtal et embryonnaire
- Figure 7 : Glandes surrénales, observation au grossissement 10 (oculaire retournée)
- Figure 8 : Glandes surrénales, histologie et stéroïdogénèse
- Figure 9 : 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 »
- Figure 10: Schéma de la biosynthèse des hormones surrénaliennes
- Figure 11 : Affinité relative du récepteur des androgènes chez l'embryon
- Figure 12 : Déficit en 21-hydroxylase et conséquences sur la biosynthèse des hormones surrénaliennes
- Figure 13 : Virilisation des OGE chez la fille
- Figure 14 : Carte génique de la région du bras court du chromosome 6 centrée sur la zone portant CYP21 et son pseudo gène
- Figure 15 : Schéma du stade indifférencié de l'appareil génital (environ 6SA)
- Figure 16 : Schéma représentant le développement génital de la fille (environ 16 semaines)
- Figure 17 : Classification des anomalies de développement des OGE chez la fille selon Prader
- Figure 18 : Photographie d'une petite fille présentant un déficit sévère en 21hydroxylase, à la maternité

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Tableau récapitulatif des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne
- Tableau 2 : Suivi pédiatrique : résumé de la biologie et de la thérapeutique
- Tableau 3 : Croissance et stades pubertaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HAS. *Hyperplasie congénitale des surrénales*. 2011.
- [2] LIMAL J.-M. *Endocrinologie périnatale*. Rueil-Malmaison : Doin, 2005. (Progrès en pédiatrie, 18) ISBN : 2-7040-1189-3.
- [3] FOREST M. G. « Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *Hum. Reprod.* . Vol. 10, n°6, p. 469-485.
- [4] PANG S. Y., WALLACE M. A., HOFMAN L., THULINE H. C., DORCHE C., LYON I. C., DOBBINS R. H., KLING S., FUJIEDA K., SUWA S. « Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *Pediatrics*. juin 1988. Vol. 81, n°6, p. 866-874.
- [5] MOREL Y., TARDY V., COSTA J.-M., FOREST M. G., DAVID M. « 21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies ». *Ann. Endocrinol. (Paris)*. décembre 2003. Vol. 64, n°6, p. 456-470.
- [6] MILLER W. L. « Clinical review 54: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* février 1994. Vol. 78, n°2, p. 241-246.
- [7] NEW M. I., WILSON R. C. « Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 26 octobre 1999. Vol. 96, n°22, p. 12790-12797.
- [8] BAILLIÈRE J.-B. « Apparences viriles chez une femme ». 1866. Vol. série2, n°25,.
- [9] ADDISON T. *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. London : Highley, 1855.
- [10] BROWN-SEQUARD C. « Recherches expérimentales sur la physiologie des capsules surrénales ». *arch.gen.med.* 1856. Vol. 8, p. 385-401.
- [11] HECKETSWEILER PHILIPPE. « Histoire de la médecine ». In : *Histoire de la médecine* , 2010. p. 354.
- [12] BARIETY M., COURY C. « Apert et Gallais ». In : *Histoire de la médecine*. 1963. p. 557.
- [13] HAZARD J. « Découverte des hormones surrénales ». *Histoire des sciences médicales* . 2004. Vol. XXXVIII, n°4.
- [14] WILKINS L., 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.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] DECOURT J., JAYLE M. F. *ann d'endocrinol.* 1957. Vol. 18, p. 146.
- [18] 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. Pédiatr.* avril 1967. Vol. 24, n°4, p. 369-397.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] SALFI V., VENTURA T., CARACENI D. « Follicles development in the foetal human ovary ». *Experientia.* 15 avril 1979. Vol. 35, n°4, p. 543-544.
- [23] 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.
- [24] BARRIÈRE P., LANGLOIS M.-L., MIRAILLÉ S., JEAN M. *Embryologie de l'appareil génital féminin.* EMC. 2007. Vol. 10-A-08,.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] KOFF A. K. « Development of the vagina in the human fetus ». *Contrib Embryol.* septembre 1933. Vol. 24, n°140, p. 59-91.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] BULMER D. « The development of the human vagina ». *J. Anat.* octobre 1957. Vol. 91, n°4, p. 490-509.

- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] MOREL Y., MALLET D., DIJOUX F., TROUILLAS J., TARDY V., MICEL-CALEMARD L. « Gènes du développement de la surrénale ». In : *Surrénales de l'enfant*, 2003. p. 77-94.
- [37] WHITE P. C. « Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls ». *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, n°4, p. 872-874.
- [38] 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.
- [39] HUGHES I. A. « Intersex ». *BJU Int.* novembre 2002. Vol. 90, n°8, p. 769-776.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] MERKE D. P., BORNSTEIN S. R. « Congenital adrenal hyperplasia ». *Lancet*. 18 juin 2005. Vol. 365, n°9477, p. 2125-2136.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.* [

- [46] 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.
- [47] MILLER W. L., MOREL Y. « The molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency ». *Annu. Rev. Genet.* [En ligne]. 1989. Vol. 23, p. 371-393.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [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] CORNEAN R. E., HINDMARSH P. C., BROOK C. G. « Obesity in 21-hydroxylase deficient patients ». *Arch. Dis. Child.* mars 1998. Vol. 78, n°3, p. 261-263.
- [61] FALHAMMAR H., FILIPSSON H., HOLMDAHL G., JANSON P.-O., NORDENSKJÖLD A., HAGENFELDT K., THORÉN M. « Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, n°1, p. 110-116
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] MULAİKAL R. M., MIGEON C. J., ROCK J. A. « Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency ». *N. Engl. J. Med.* r 1987. Vol. 316, n°4, p. 178-182.
- [65] BOUVATTIER C. « [Androgens and brain] ». *Arch Pediatr.* juin 2007. Vol. 14, n°6, p. 590-592.
- [66] HINES, PHYLLIS SPEISER. *Hofstra North Shore LIJ School of Medecine, New York, Etats-Unis.*
- [67] FONDATION IPSEN. « Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen dans la série endocrinologie : "Origines multiples des différences sexuelles dans le cerveau. Les fonctions
- [68] DOREEN KIMURA. *Cerveau d'homme, cerveau de femme?* Odile Jacob.paris : [s.n.], 2001.
- [69] ZUCKER K.J. « Enfants avec troubles de l'identité sexuée : y-a-t'il une pratique meilleure? » *Neuro =psychiatrie de l'enfance et de l'adolescence.* 2008. Vol. 56, p. 350-357.
- [70] BUFFAT J. « Observations cliniques de l'effet du changement de climat hormonal au cours du changement de sexe dans le sens homme-femme et femme-homme. » *Rev. Europ. Sexol; Sexologies.* 2003. Vol. XII, n°45, p. 48-52.
- [71] MEYER-BAHLBURG. « Lignes de conduite pour le traitement des enfants ayant des troubles du développement du sexe. » *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence.* 2008. Vol. 56, p. 339-344.
- [72] FIBERGER J. « Beitrage zur Kenntis des weiblichen schein-z-wittertums. » *Virchows. Arch. Patho. Anat.* 1905. n°181, p. 1.
- [73] MATHESON W. J., WARD E. M. « Hormonal sex reserval in a female ». *Arch. Dis. Child.* 1953. Vol. 29, p. 22.

- [74] WINTERS J. L., CHAPMAN P. H., POWELL D. E., BANKS E. R., ALLEN W. R., WOOD D. P. Jr. « Female pseudohermaphroditism due to congenital adrenal hyperplasia complicated by adenocarcinoma of the prostate and clear cell carcinoma of the endometrium ». *Am. J. Clin. Pathol.* novembre 1996. Vol. 106, n°5, p. 660-664.
- [75] MARK D., KIVIAT M. D., JOHN M., LEONARD M. D. « True prostatic tissue in 46XX Female with adrenogenital syndrome ». *Urology.* 1978. Vol. XII, n°1, p. 75-78.
- [76] ROSEMBERG B., HENDREN W. H., CRAWFORD M. D. « Posterior urethrovaginal communication in apparent males with congenital adrenocortical hyperplasia. » *N. England.J.Med.* 1969. Vol. 280, p. 131.
- [77] HEYNS C. F., RIMINGTON P. D., KRUGER T. F., FLAC V. G. « Benign prostatic hyperplasia and uterine leiomyomas in a female pseudohermaphrodite: a case report. » *The Journal of Urology.* Vol. 137, n°June, p. 1245-1247.
- [78] RICHARD C., BENTINCK, M. D., LISSER M. D., WILLIAN A., REILLY M. D. « Female pseudoheraphroditism with penile urethra, masquerading as precocious puberty and cryptorchidism ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1956. Vol. 16, p. 412.
- [79] EDIZ YESILKAYA, MD., PEYAMI CINAZ, MD., ORTUN CAMURDAN,MD, MEHMET BOYRAZ,MD. « A 46XX disorder of sex development with a prostate gland and increased level of prostate-specific antigen ». *Journal of the national medical association.* 2008. Vol. 100, n°2, p. 256-257.
- [80] SUBRAMANIA S., SHIVANAND G., RAJU S. « MR demonstration of a prostate gland in a female pseudohermaphrodite ». *Pediatr Radiol.* 2006. Vol. 36, p. 1194-1196.
- [81] 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.
- [82] MICHEL A., WAGNER C., JEANDEL C. « l'annonce de l'inter sexualité : les enjeux psychiques. » *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence.* 2008. Vol. 56, p. 365-369.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] CREIGHTON S., MINTO C. « Managing intersex ». *BMJ.* 2001. Vol. 323, n°7324, p. 1264-5.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir .

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je la viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Nom, Prénom : DAUMAS Marie-Claude

Titre : LE DEFICIT CONGENITAL EN 21-HYDROXYLASE SUIVI CHEZ LA FEMME ADULTE - A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE

Résumé en français:

L'hyperplasie congénitale des surrénales due à un déficit en 21 hydroxylase est la plus fréquente des hyperplasies congénitales des surrénales. L'introduction des traitements corticoïdes il y a un peu plus d'un demi siècle a évidemment transformé le devenir des patients. Cependant, en 2012, l'hyperplasie congénitale des surrénales reste une maladie difficile à prendre en charge chez la femme. L'évolution n'est pas toujours facile, dès lors que l'on se penche sur la vie de femme adulte, sous l'angle psychologique, sentimental et sexuel. De nombreuses patientes restent profondément atteintes. A travers un cas clinique, suivi depuis la naissance, sont abordées les difficultés dans la conduite du traitement freinateur et la prise en charge des complications d'une hyperandrogénie sévère et constante. L'objectif de l'endocrinologue est orienté par le souci que la patiente puisse bénéficier d'une prise en charge optimale des complications de l'hyperandrogénie et éventuellement mener à bien une grossesse.

Titre en anglais :

Stéroid 21-hydroxylase deficiency follow in adult woman – about a case report.

Résumé en anglais :

Adrenal congenital hyperplasia due to major 21 hydroxylase deficiency is the most common one. Introduction of corticoid treatment, fifty years ago, had profoundly changed the patient course. However, in 2012, adrenal congenital hyperplasia stays a difficult disease in women. Evolution is not always really easy. For adult women, we observe difficulties about psychological feature, affective and sexual lives. For many women, this pathology leads to a lot of complications. We report a clinical observation concerning a young women followed since her birth. This case report underlines the frequent non observance of braking treatment and the management of hard and constant hyperandrogenia. Endocrinologists' aim is to perform hormonal therapy in order to suppress hyperandrogenia which lead to specific complications particularly about pregnancy.

Spécialité : Endocrinologie

Mots clés : hyperplasie congénitale des surrénales, déficit en 21 hydroxylase, hyperandrogénie, prostate, ADS.