

Déficit en 21-hydroxylase : comment préparer et suivre les grossesses ?

*21 hydroxylase deficiency: how to prepare
and follow pregnancies?*

A. Bachelot*

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase est une maladie génétique de transmission autosomique récessive qui se caractérise par une augmentation de la sécrétion de la 17-hydroxyprogesterone (17OHP) et des androgènes surrénaliens (1). Selon le degré de déficit enzymatique, on distingue la forme classique, qui ne sera pas traitée ici, et la forme non classique (FNC), à révélation plus tardive. Ces déficits en 21-hydroxylase sont dus à des mutations du gène *CYP21A2* codant pour le cytochrome P450c21 (1). Il existe une bonne corrélation entre le génotype et le phénotype (2). Les patients atteints par une FNC peuvent être homozygotes ou le plus souvent hétérozygotes composites, porteurs de 2 mutations différentes, l'expression de la maladie étant déterminée par la mutation la moins sévère.

Préparation et suivi des grossesses chez les femmes ayant une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase

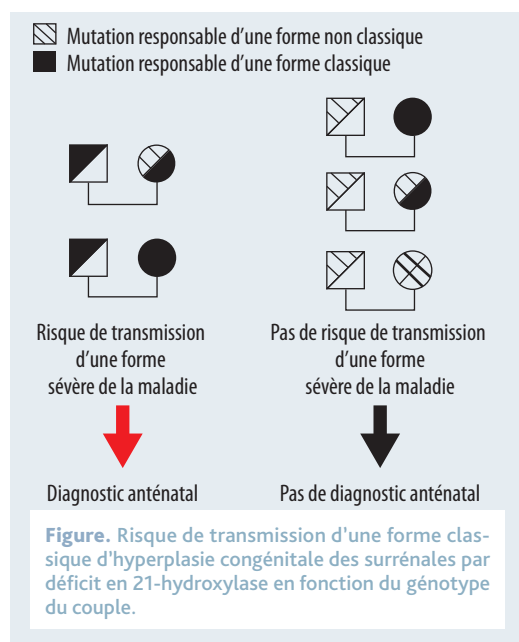
À côté des signes d'hyperandrogénie et des troubles du cycle qui amènent en général au diagnostic de cette maladie, les femmes atteintes d'une FNC sont exposées à un risque d'infertilité (3). Celle-ci est cependant relative puisque, dans une étude française portant sur une cohorte de 190 femmes atteintes, 11 % seulement avaient consulté pour infertilité (3). Ce taux était comparable à ceux rapportés dans la population générale. Le traitement par hydrocortisone joue un rôle dans l'amé-

lioration de la fertilité de ces patientes. Il permet, en effet, par rétrocontrôle négatif sur l'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), de normaliser les taux d'androgènes et de progestérone dans environ 90 % des cas, à l'origine d'une amélioration, voire d'une normalisation, des cycles menstruels (3). À cette relative infertilité, s'ajoute une augmentation du risque de fausse couche spontanée précoce (FCS) chez les patientes ne prenant pas de traitement par hydrocortisone (3-5). On peut par conséquent recommander de traiter par petites doses d'hydrocortisone (10 à 20 mg/j, à adapter en fonction des cycles et des taux d'androgènes et de progestérone en début de cycle), une patiente atteinte d'une FNC d'hyperplasie congénitale des surrénales souhaitant une grossesse pour tenter d'améliorer la fertilité et éviter un surrisque de FCS. En cas d'échec, une aide médicale à la procréation peut être associée.

Diagnostic anténatal

L'exploration moléculaire de toutes les patientes est primordiale. Près de 60 % des patientes atteintes d'une FNC portent une mutation sévère sur un allèle, donc ont un risque sur deux de la transmettre à un enfant à naître (6). Or, la fréquence des hétérozygotes pour une mutation sévère dans la population générale est estimée à 1 sur 60. Si une femme est porteuse d'une mutation sévère, elle doit être prévenue de la nécessité d'un dépistage génétique de l'hétérozygotie chez son conjoint, avant la mise en route du projet parental et du risque d'avoir un enfant atteint d'une forme classique (*figure*).

* Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, IE3M, centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance, centre de référence des pathologies gynécologiques rares, AP-HP, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris; université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.



En cas de grossesse à risque (une mutation sévère chez chacun des parents), un dépistage du sexe fœtal et une prise en charge spécifique des grossesses avec fœtus féminin peuvent être proposés. Un traitement de la mère par de la dexaméthasone pendant la grossesse pourra, en inhibant la production d'androgènes par le fœtus, éviter la virilisation d'un fœtus féminin atteint, s'il est commencé avant la huitième semaine d'aménorrhée (6, 7). Des conseils diététiques, une surveillance du poids et de la pression artérielle doivent toujours accompagner ce traitement. Cette prescription s'effectue hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché et justifie la centralisation du diagnostic prénatal et sa mise en route dans les centres de référence et de compétences. Les 2 parents doivent être informés des bénéfices et des risques de ce traitement, des limites des connaissances sur ses éventuels effets indésirables à long terme, et de l'intérêt de suivre leur enfant, même non atteint, à long terme (6). ■

A. Bachelot déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365(9477):2125-36.
2. New MI, Abraham M, Gonzalez B et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(7):2611-6.
3. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1182-90.
4. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):635-9.
5. Moran C, Azziz R, Weintrob N et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3451-6.
6. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: french cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1180-8.
7. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E et al. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46,XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures. *J Pediatr Urol* 2014;10(5):941-7.