Fertilité

Déficits en 21-hydroxylase et fertilité féminine

RÉSUMÉ : Le déficit en 21-hydroxylase est la maladie génétique surrénalienne la plus fréquente, responsable du tableau clinique d'hyperplasie congénitale des surrénales. Selon la sévérité des mutations du gène *CYP21A2*, on observe des formes sévères dites "classiques" et des formes modérées dites "non classiques".

Le déficit enzymatique induit une perturbation de la stéroïdogenèse surrénalienne qui va provoquer une hyperandrogénie et une élévation des taux plasmatiques de progestérone et de 17- hydroxyprogestérone. Tous ces anomalies endocriniennes concourent à un état d'infertilité féminine d'autant plus sévère que le déficit enzymatique est profond.

L'aspect génétique préconceptionnel est également capital pour anticiper les conséquences de la transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance.

G. ROBIN
Service de Gynécologie médicale, Orthogénie et Sexologie – UF de Gynécologie endocrinienne Service d'Assistance médicale à la procréation et de préservation de la fertilité, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de LILLE.

Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales. Dans sa forme complète chez la femme, cette pathologie est souvent à l'origine d'un syndrome de perte de sel en période néonatale pouvant mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né. Elle entraîne également un trouble de la différenciation sexuelle par virilisation des organes génitaux externes. Ces blocs enzymatiques complets sont aussi appelés "formes classiques" de déficit en 21-hydroxylase, par opposition aux déficits partiels appelés "formes non classiques".

En ralentissant, voire en bloquant la biosynthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, les déficits en 21-hydroxylase induisent un état d'hyperandrogénie surrénalienne (***fig. 1***).

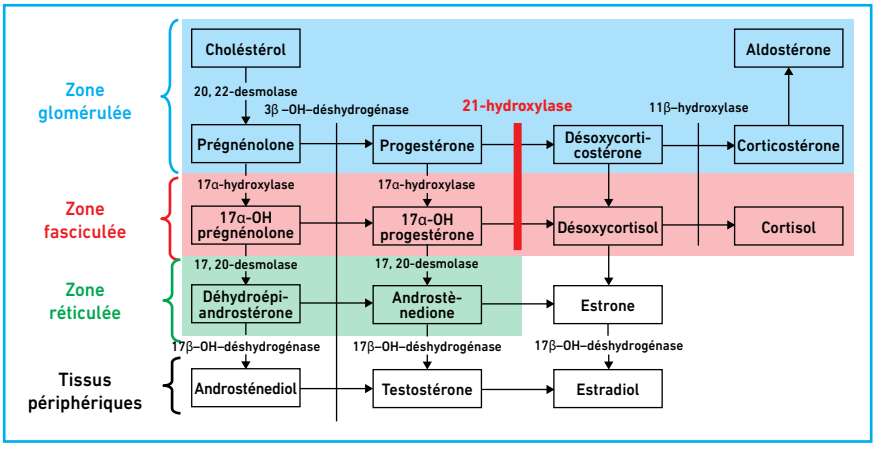

Fig. 1 : Différentes étapes et voies de la stéroïdogenèse au niveau de la glande corticosurrénale.

En outre, l'accumulation des substrats de l'enzyme va conduire à une élévation des taux circulants de progestérone et de ses dérivés. Cet excès d'androgènes et de progestérone (et de ses dérivés) va induire une dysfonction de l'appareil génital dans son ensemble et donc une hypofertilité féminine.

Déficits en 21-hydroxylase : de la génétique à la clinique

Le gène de la 21-hydroxylase (*CYP21A2*) est situé sur le bras court du chromosome 6 au niveau du locus 6p21.3 [1]. Il est constitué de 10 exons et de 9 introns et mesure 9,4 kb. À proximité de ce gène, on note une structure génique ayant une forte homologie de structure avec *CYP21A2* et appelée pseudogène CYP21P. Ce pseudogène favorise des mécanismes de recombinaison génique au sein de ce locus pouvant provoquer des processus de réarrangements géniques et de délétions larges au niveau du gène *CYP21A2*. Ces derniers provoquent des déficits sévères en 21-hydroxylase et représentent environ 25 % des anomalies moléculaires impliquées dans ces blocs enzymatiques. Les réarrangements géniques et les délétions larges peuvent être mises en évidence par la technique de *Southern blot* [1]. Le séquençage des 10 exons et des régions flanquantes introniques a permis d'identifier plus de 120 mutations ponctuelles.

Le bloc en 21-hydroxylase est une maladie génétique autosomique récessive. En effet, un individu possédant une activité catalytique ≥ 50 % sera considéré comme sain. Ainsi, selon la sévérité des mutations, on distinguera les formes dites "classiques" (ou sévères), qui correspondent à des blocs enzymatiques quasi complets, des formes dites "non classiques" (ou modérées) qui correspondent quant à elles à des blocs enzymatiques partiels. Ainsi, cela signifie que les formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase sont en réalité des variants alléliques des formes classiques.

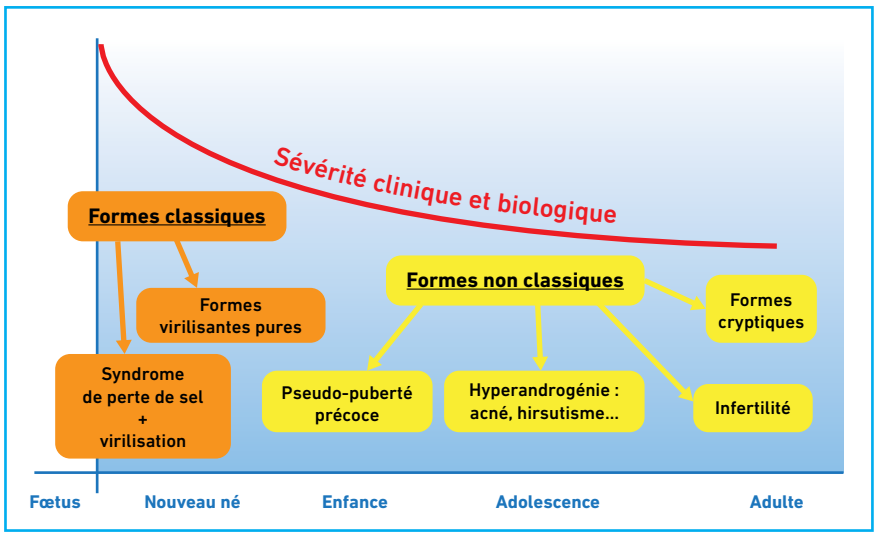

Fig. 2 : Différents aspects cliniques féminins des formes classiques et non classiques de déficit en 21-hydroxylase observés en fonction de l'âge des patientes. D'après [1].

En pratique clinique, il s'agit donc d'une pathologie hétérogène avec un véritable *continuum* entre les formes sévères avec insuffisance surrénale néonatale et les formes cryptiques quasi-asymptomatiques en passant par les tableaux de pseudo-puberté précoce dans l'enfance ou d'hyperandrogénie clinique et/ou d'infertilité à l'âge adulte (***fig. 2***) [1-3].

Mécanismes de l'infertilité féminine secondaire aux déficits en 21-hydroxylase

1. Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels et communs dans les deux formes de bloc en 21-hydroxylase. Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyperandrogénie surrénalienne et, d'autre part, de l'accumulation des substrats de l'enzyme que sont la progestérone et accessoirement la 17-OHP.

L'excès d'androgènes surrénaliens induit avant tout un déficit gonadotrope, d'autant plus profond que l'hyperandrogénie est sévère. En effet, au niveau hypothalamique, les androgènes convertis en estrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope assorti de troubles ovulatoires plus ou moins marqués selon l'intensité de ce rétrocontrôle. Une partie des androgènes surrénaliens en excès diffuserait au sein du parenchyme ovarien et serait capable d'induire un trouble de la folliculogenèse, proche de celui observé dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK), en agissant localement sur des récepteurs aux androgènes au niveau des cellules de la granulosa [4].

L'excès de sécrétion de progestérone d'origine surrénalienne secondaire au déficit en 21-hydroxylase induit également un impact négatif sur la fertilité féminine. En effet, la progestérone agit à 3 niveaux en activant de manière excessive et/ou prématurée les récepteurs à la progestérone [4] :

- Le premier niveau d'atteinte concerne l'axe gonadotrope. En effet, la progestérone endogène et ses dérivés (comme la 17-OHP) peuvent induire un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique à l'origine d'une dysovulation "centrale". Ce mécanisme d'infertilité est commun avec celui décrit pour les androgènes. Il y a donc probablement un effet de potentialisation entre ces deux

Fertilité

familles de stéroïdes à l'étage hypothalamo-hypophysaire.

● Le deuxième niveau d'atteinte concerne l'endomètre. En effet, l'activation continue des récepteurs à la progestérone freine la croissance de l'endomètre induite par les estrogènes et induit une avance de maturation endométriale délétère pour l'implantation d'un éventuel blastocyste (ouverture prématurée de la fenêtre d'implantation).

● Le troisième niveau d'atteinte concerne les glandes endocervicales. Celles-ci secrètent théoriquement une glaire plus compacte et hostile à la migration, à la survie et à la capacitation des spermatozoïdes.

2. Infertilité féminine en cas de forme non classique de déficit en 21-hydroxylase

Le pronostic en termes de fertilité des femmes présentant une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase est beaucoup moins réservé que celui des femmes présentant une forme classique. Ainsi, dans la littérature, les taux de naissances vivantes varient de 63 à 90 % selon les séries [5]. La série de Bidet *et al.* [6] a repris de manière rétrospective le devenir reproductif de 190 patientes atteintes d'une forme non classique de 21-hydroxylase. Environ 12 % de ces femmes avaient "officiellement" consulté pour infertilité. 85 femmes ont été enceintes au moins une fois et il a été rapporté 141 naissances vivantes. 41,1 % des grossesses étaient obtenues sous traitement par glucocorticoïdes et 10 % d'entre elles sous traitement inducteur de l'ovulation (éventuellement associé à un traitement par glucocorticoïdes). Le taux cumulé de grossesses à 1 an dans cette série est de 75,9 %, ce qui est correct mais reste inférieur à celui de la population générale (environ 90 %) [6]. Il s'agit donc d'une infertilité féminine relative, comme cela avait déjà été rapporté dans la littérature [7-9].

Les mécanismes de l'infertilité sont résumés dans la ***figure 3***. Les données de la littérature concernant le lien hypothétique entre SOPK et formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase sont encore contradictoires [10]. Quoiqu'il en soit, la similarité des tableaux cliniques des formes non classiques de déficit en 21-hydroxylase et du SOPK reste un "piège" relativement classique en pratique clinique.

Ainsi, il conviendra de toujours éliminer un bloc en 21-hydroxylase (par un dosage de 17-OH-progestérone en phase folliculaire précoce ou sous traitement estroprogestatif antigonadotrope et/ou par un test dynamique au SYNACTHENE®) avant de poser le diagnostic de SOPK. Cette donnée a d'ailleurs été mise en exergue à la fois lors de la conférence de consensus de Rotterdam en 2003 (ESHRE et ASRM) mais aussi par le groupe de travail de l'*Androgen Excess Society* en 2009 [11, 12]. Un dosage de 17-OH-progestérone supérieur à 10 ng/mL en base ou après test au SYNACTHENE® pose le diagnostic et impose le génotypage de la patiente.

Enfin, toujours dans la récente série de Bidet *et al.* [6], le taux de fausses couches spontanées précoces (FCSP) est relativement élevé (presque 20 % *versus* 10-15 % dans la population générale). Ce taux élevé de FCSP avait déjà été constaté dans d'autres études. Les mécanismes à l'origine de ces taux élevés de FCSP impliqueraient certainement les anomalies de la croissance et de la maturation endométriale précédemment décrites.

3. Infertilité féminine en cas de forme classique de déficit en 21-hydroxylase :

Assez peu de séries se sont intéressées à la fertilité des patientes atteintes de forme classique de déficit en 21-hydroxylase. Dans la revue de littérature de Claahsen-van der Grinten *et al.* [5], des taux de naissances vivantes de 0 à 10 % étaient rapportés chez les femmes présentant une forme classique avec syndrome de perte de sel (insuffisance surrénalienne) et de 35 à 50 % chez les femmes présentant une forme classique virilisante pure.

Un des éléments déterminants pour le pronostic de fertilité chez les patientes présentant une forme classique de déficit en 21-hydroxylase reste l'équilibre du traitement hormonal substitutif (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) chez celles ayant eu un syndrome de perte de sel ou du traitement freinateur par glucocorticoïdes dans les formes virilisantes pures.

L'autre élément déterminant en termes de fertilité et spécifique aux formes classiques de déficit en 21-hydroxy-

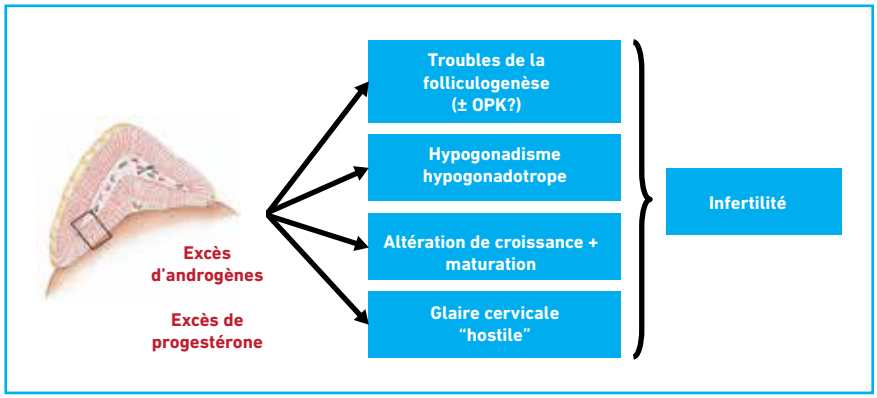

Fig. 3 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité chez les femmes présentant une forme classique ou une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase.

POINTS **FORTS**

- Le déficit en 21-hydroxylase est une pathologie autosomique récessive qui existe sous deux formes (classique et non classique).
- Le dépistage d'une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase par un dosage de la 17-hydroxyprogestérone en phase folliculaire précoce et/ou après test au SYNACTHENE® doit être systématiquement réalisé dans tout bilan d'hyperandrogénie et/ou de troubles du cycle (diagnostic différentiel du SOPK).
- L'importance du génotypage du conjoint est à discuter avec les généticiens en fonction du génotype de la patiente afin d'évaluer le risque de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance.
- En cas de risque de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance, une prise en charge obstétricale spécialisée afin de prévenir le risque de virilisation d'un éventuel fœtus de sexe féminin sera proposée.

lase est d'ordre sexologique. En effet, les patientes en raison de l'hyperandrogénie surrénalienne pendant la vie fœtale subissent des troubles de la différenciation des organes génitaux externes à l'origine d'une ambigüité sexuelle néonatale. Une prise en charge chirurgicale spécifique (génitoplastie), très complexe et donc ultra-spécialisée est proposée pour ces petites filles, le plus souvent assez précocement.

Dans une revue de la littérature, Ogilvie *et al.* [13] rapportaient des taux très variables de succès des techniques chirurgicales de génitoplastie. Les techniques de génitoplastie peuvent en effet être sources de complications iatrogènes, dont certaines nécessitent des reprises chirurgicales itératives compromettant potentiellement le bon déroulement des rapports sexuels : cavité vaginale étroite ou sténosée (risque évalué à 36-77 % selon les séries), sécheresse vaginale source de dyspareunies, sensibilité clitoridienne émoussée voire altérée (dysesthésies), "angoisse de performance" secondaire aux nombreuses interventions chirurgicales, échecs… [4].

Prise en charge de l'infertilité féminine associée aux déficits en 21-hydroxylase

1. Prise en charge du déficit en 21-hydroxylase en cas de désir de grossesse

En cas de forme non classique de déficit en 21-hydroxylase, un traitement par glucocorticoïdes est proposé pour freiner l'axe corticotrope : hydrocortisone (15 à 25 mg/jour répartis en 2 à 3 prises) ou dexaméthasone (0,25 à 0,5 mg/jour en 1 prise quotidienne). Ce traitement permettrait d'améliorer le pronostic en termes de fertilité chez les femmes présentant une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase en limitant la synthèse de progestérone et d'androgènes surrénaliens [4]. Dans la majorité des cas, ce traitement permet de corriger les troubles de l'ovulation et les effets délétères sur l'endomètre et les glandes endocervicales. Le recours aux inducteurs de l'ovulation ne se justifie qu'en cas de persistance d'une dysovulation/anovulation sous glucocorticoïdes exogènes. Bien entendu, en l'absence de survenue de grossesse spontanée sous traitement glucocorticoïde et avant prescription des inducteurs de l'ovulation, un bilan d'infertilité comprenant au minimum une hystérosalpingographie et un spermogramme sera à prévoir.

Enfin, il est intéressant de noter que dans la plupart des séries concernant la fertilité des femmes présentant une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase, le traitement par glucocorticoïdes exogènes diminue significativement le surrisque de FCSP [4]. Ainsi, dans la série de Bidet *et al.* [6], le taux de FCSP n'était que de 4,8 % dans le sous-groupe de femmes ayant présenté une grossesse spontanée et ayant bénéficié d'un traitement glucocorticoïde en période périconceptionnelle et au cours du 1er trimestre de la grossesse.

Comme cela a déjà été dit précédemment, en cas de forme classique de déficit en 21-hydroxylase, l'équilibre du traitement hormonal par glucocorticoïdes – et éventuellement par minéralocorticoïdes – est capital en prévision d'une grossesse.

2. Évaluation du risque de transmission à la descendance et prise en charge prénatale

Comme le déficit en 21-hydroxylase est une pathologie autosomique récessive, il est indispensable de connaître le statut génétique du conjoint, et ce d'autant que la fréquence des patients hétérozygotes (et donc sains) est de 1/50 dans la population générale [4]. En cas de mise en évidence d'une mutation sur un des deux allèles chez le conjoint, l'analyse du génotype des deux parents (présence de mutations sévères ou modérées) permet d'évaluer le risque de transmission d'une forme sévère à la descendance et, le cas échéant, d'envisager une prise en charge anténatale et néonatale adéquate si le fœtus est atteint. Les objectifs de cette prise en charge sont de prévenir le risque de virilisation d'un fœtus de sexe féminin et d'anticiper le risque de syndrome de perte de sel à la naissance [4].

Fertilité

>>> En cas de survenue d'une grossesse et en cas de risque important de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase, la conduite à tenir comprend, dans un premier temps, une détermination rapide du sexe fœtal (vers 5-6 semaines d'aménorrhée, puis confirmée sur un second prélèvement sanguin 4 à 5 semaines après) par recherche en PCR du gène *SRY* (spécifique du chromosome Y) sur sang maternel. L'absence de gène *SRY* oriente vers un sexe féminin et impose le recours le plus rapidement possible (idéalement avant 8 semaines d'aménorrhée) à une corticothérapie par dexaméthasone pour prévenir le risque de virilisation fœtale [14]. La dexaméthasone à la posologie de 20 µg/kg/jour est particulièrement indiquée dans ce contexte car ce stéroïde ne se lie pas à la transcortine (grande biodisponibilité), a un bon transfert placentaire et n'est pas inactivé par la 11 β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 2 placentaire (demi-vie plus longue) [4]. Le but est de freiner un maximum l'axe corticotrope fœtal pour prévenir une sécrétion excessive d'androgènes par la glande corticosurrénale fœtale.

>>> Dans un second temps, un diagnostic prénatal invasif permet un génotypage fœtal et donc de poser un éventuel diagnostic de forme classique de déficit en 21-hydroxylase. Cette conduite à tenir est résumée dans la ***figure 4***. En cas de diagnostic de sexe masculin chez le fœtus (détection de *SRY* dans le sang maternel) ou si le génotypage fœtal permet d'exclure formellement le diagnostic de forme classique de déficit en 21-hydroxylase, le traitement par dexaméthasone est interrompu dans les meilleurs délais.

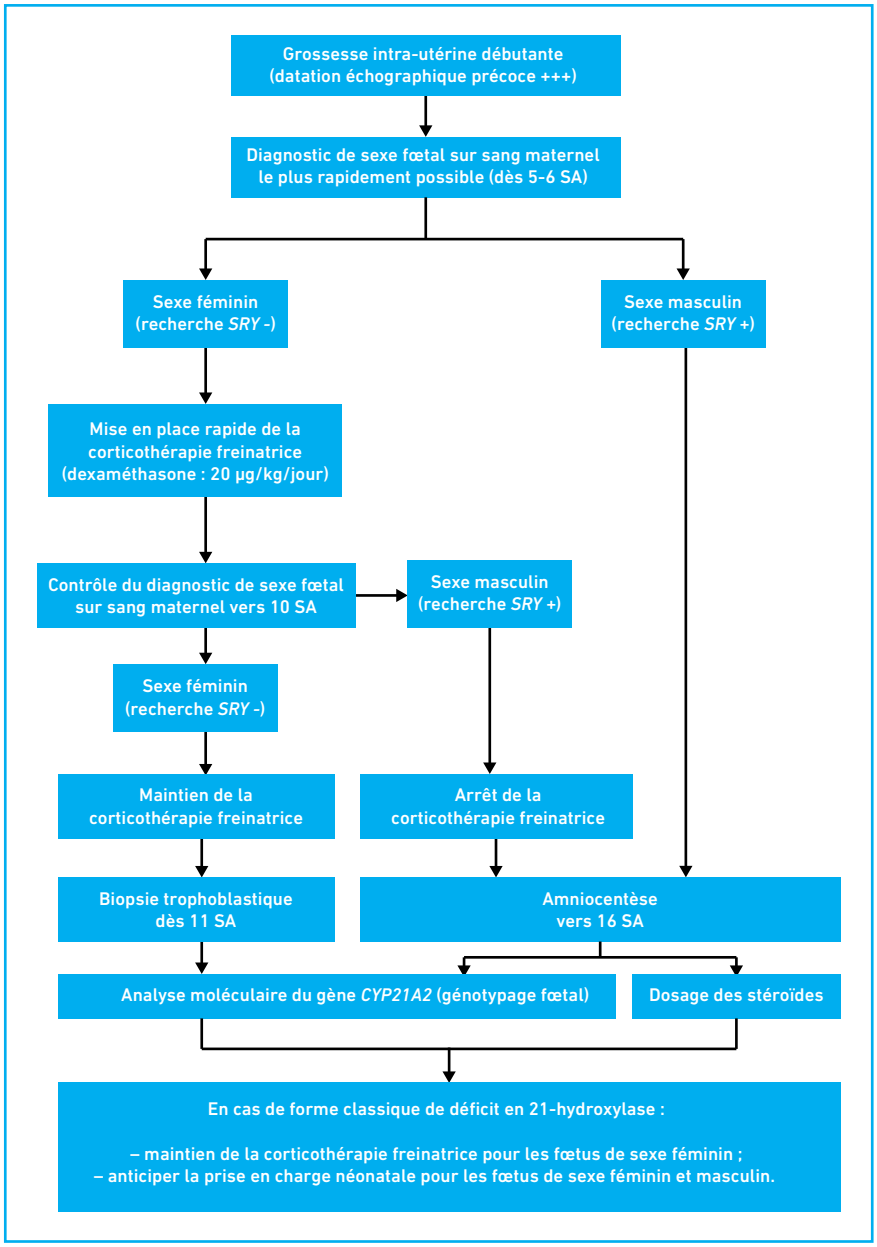

Fig. 4 : Conduite à tenir anténatale en cas de grossesse s'il existe un risque de transmission d'une forme classique de déficit en 21-hydroxylase à la descendance.

Cette attitude française – efficace pour prévenir le risque de virilisation – est certes partagée par d'autres équipes internationales, mais en réalité elle est loin d'être unanime et fait encore l'objet de controverses (corticothérapie inutile en attendant le résultat du diagnostic prénatal moléculaire chez un pourcentage non négligeable de femmes, avec de potentiels effets délétères chez la mère [prise de poids, intolérance aux hydrates de carbone voire diabète gestationnel, œdèmes, hypertension artérielle, troubles du sommeil, syndrome anxio-dépressif…]) et chez le fœtus [fausse couche spontanée précoce, retard de croissance intra-utérin…]).

Même si les données cliniques actuellement disponibles concernant les complications obstétricales et néonatales semblent plutôt rassurantes, elles sont de faible niveau de preuve [15]. Ainsi, de plus vastes études évaluant la santé à long terme des enfants exposés *in utero* à la dexaméthasone sont nécessaires pour confirmer la balance bénéfice/risque

favorable de cette conduite à tenir anténatale et justifier son bien-fondé [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. Forest MG, Tardy V, Nicolino M *et al.* 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol* (Paris) 2005;66:225-232.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*, 2000;21: 245-291.
3. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF *et al.* Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*, 2017;23:580-599.
4. Robin G, Decanter C, Baffet H *et al.* [Steroid 21-hydroxylase deficiencies and female infertility: pathophysiology and management]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014;42:422-428.
5. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG *et al.* Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006;19:677-685.
6. Bidet M, Bellanne-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;95:1182-1190.
7. Moran C, Azziz R, Weintrob N *et al.* Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:3451-3456.
8. 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;74:635-639.
9. Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW *et al.* Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* (Oxf), 1995;43:291-296.
10. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med*, 2002;20:243-248.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004;81:19-25.
12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009;91:456-488.
13. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G *et al.* Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* (Oxf), 2006;64:2-11.
14. Morel Y, Tardy V, Costa JM *et al.* Déficit en 21-hydroxylase: nouvelles démarches déduites des études moléculaires. *Ann Endocrinol* (Paris), 2003;64:456-470.
15. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Cell Endocrinol*, 2009;300:192-196.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.