

Diagnostic prénatal et traitement de la forme classique du syndrome adrénogénital (défaut génétique *CYP21A2* – défaut de 21-hydroxylase)

Primus E. Mullis, Christa E. Flück, Berne; avec la collaboration de Daniel Surbek, médecin-chef obstétrique et médecine foeto-maternelle et de Sabina Gallati, généticienne, Département de génétique humaine
Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Les possibilités d'investigation et de traitement créent des besoins. Mais cette demande est toujours accompagnée de nombreuses questions. Lorsque dans une famille vit un enfant avec un syndrome adrénogénital, il est aujourd'hui possible d'investiguer avant la naissance et, si nécessaire, de traiter l'enfant in utero à travers la maman. Les indications sont clairement établies, les avantages et désavantages doivent être soigneusement pondérés. De nombreuses questions restent ouvertes! Ce document doit vous permettre de répondre dans un premier temps aux questions des parents et des proches. La collaboration avec l'endocrinologue pédiatre, le gynécologue et l'obstétricien est indispensable.

Le syndrome adrénogénital (SAG) ou hyperplasie congénitale corticosurrénale est une maladie à transmission autosomique récessive. À l'origine se trouve une activité réduite ou manquante d'un enzyme impliqué dans la biosynthèse du cortisol par la glande surrénale. Il en résulte une production insuffisante de cortisol. En Europe, avec une incidence d'environ 1:10 000 nouveau-nés, le défaut de 21-hydroxylase suite à un défaut du gène *CYP21A2* en est la cause la plus fréquente. Dans le cas du défaut de 21-hydroxylase, l'absence de feedback par le cortisol engendre une production/sécrétion excessive d'ACTH par l'hypophyse qui à son tour provoque l'hyperplasie de la corticosurrénale et, suite au blocage enzymatique, une synthèse excessive d'androgènes surrénaliens. Chez le fœtus atteint, la production d'androgènes commence très tôt et la virilisation des organes génitaux externes du fœtus féminin peut se manifester déjà pendant la 6-12^{ème} semaine de grossesse.

Les manifestations cliniques permettent de distinguer deux formes de déficit en 21-hydroxylase: la forme appelée classique et la non classique («late onset»). La forme classique est caractérisée par le début précoce des symptômes, soit avec des anomalies génitales uniquement («simple virilising»), soit avec en plus perte de sel («salt wasting»), la production d'aldostérone étant perturbée en plus de celle du cortisol.

Les symptômes de la forme non classique du SAG sont moins marqués et ne se manifestent en général qu'au delà de la période néonatale, en particulier sans déficit significatif d'aldostérone et/ou cortisol et donc avec des anomalies génitales peut visibles (p. ex. hyperplasie clitoridienne).

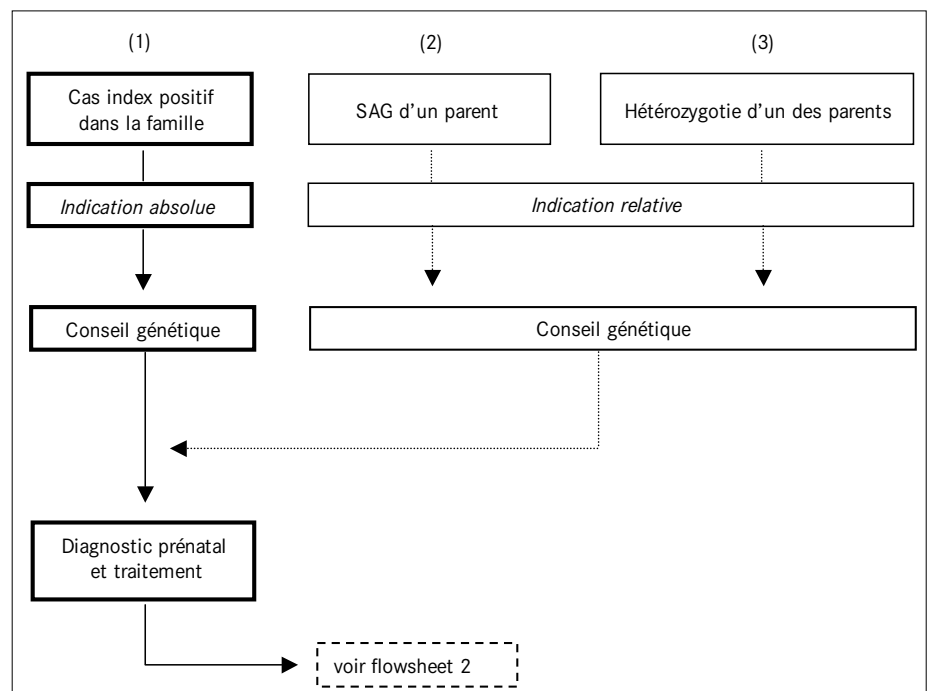
Le **diagnostic et le traitement prénatal du SAG** par dexaméthasone a pour but d'empêcher la virilisation des organes génitaux féminins externes, évitant ainsi à ces enfants une correction chirurgicale souvent très éprouvante.

Important

Les recommandations ci-après se réfèrent uniquement à la forme classique du SAG avec perte de sel et effet virilisant simple, dû au défaut de 21-hydroxylase suite à un défaut du gène *CYP21A2*.

Constellations à risque [flowsheet 1]

1. Cas index dans la famille
Deux parents en bonne santé avec un enfant présentant un défaut de 21-hydroxylase (diagnostic génétique *CYP21A2* assuré). (Risque de SAG chez le nouveau-né 1:4, risque pour le fœtus féminin avec anomalie génitale 1:8)
2. SAG d'un des parents (la maman ou le papa sont homozygotes pour une mutation *CYP21A2*) et statut génétique inconnu de l'autre parent



Flowsheet 1: Constellation à risque pour déficit en 21-hydroxylase (mutation du gène *CYP21A2*)

3. Hétérozygotie connue pour une mutation *CYP21A2* d'un des parents et statut génétique inconnu pour l'autre parent.

La constellation à risque 1. est une indication (recommandation impérative) au conseil génétique avant une grossesse, afin de discuter les possibilités de diagnostic et de traitement prénataux.

Pour les constellations à risque relatif 2. et 3. il n'y a pas d'indication au traitement. Conseil et investigations peuvent être proposés à la demande.

Marche à suivre lors de cas index positif (constellation à risque 1., indication absolue) [flowsheet 2]

Condition préalable à toute investigation et traitement prénatal est un conseil génétique/prénatal ainsi qu'une investigation par le spécialiste compétent.

Date: autant que possible avant la grossesse

Conseil génétique

par un service de génétique médicale et/ou un généticien clinique installé.

Analyse ADN pour typisation génétique *CYP21A2* chez les parents

Le défaut de 21-hydroxylase est une maladie autosomique récessive et il est possible dans 95% des cas de mettre en évidence une mutation homozygote ou compound hétérozygote dans le gène *CYP21A2*. Matériel: 2-10 ml de sang EDTA du patient index et des parents (père et mère).

Attention: pour une bonne planification, il est absolument nécessaire de prendre contact au préalable avec le laboratoire qui effectue les analyses de DNA.

Diagnostic prénatal

Lorsque les parents se décident pour un diagnostic et traitement prénatal, le prélèvement de villosités chorales est la méthode de choix pour l'analyse et le diagnostic génétiques. Dans des cas isolés, on peut procéder à un diagnostic SRY non invasif (diagnostic du chromosome Y du fœtus) à partir du sang maternel. Ces analyses exigent un centre disposant d'un laboratoire spécialisé.

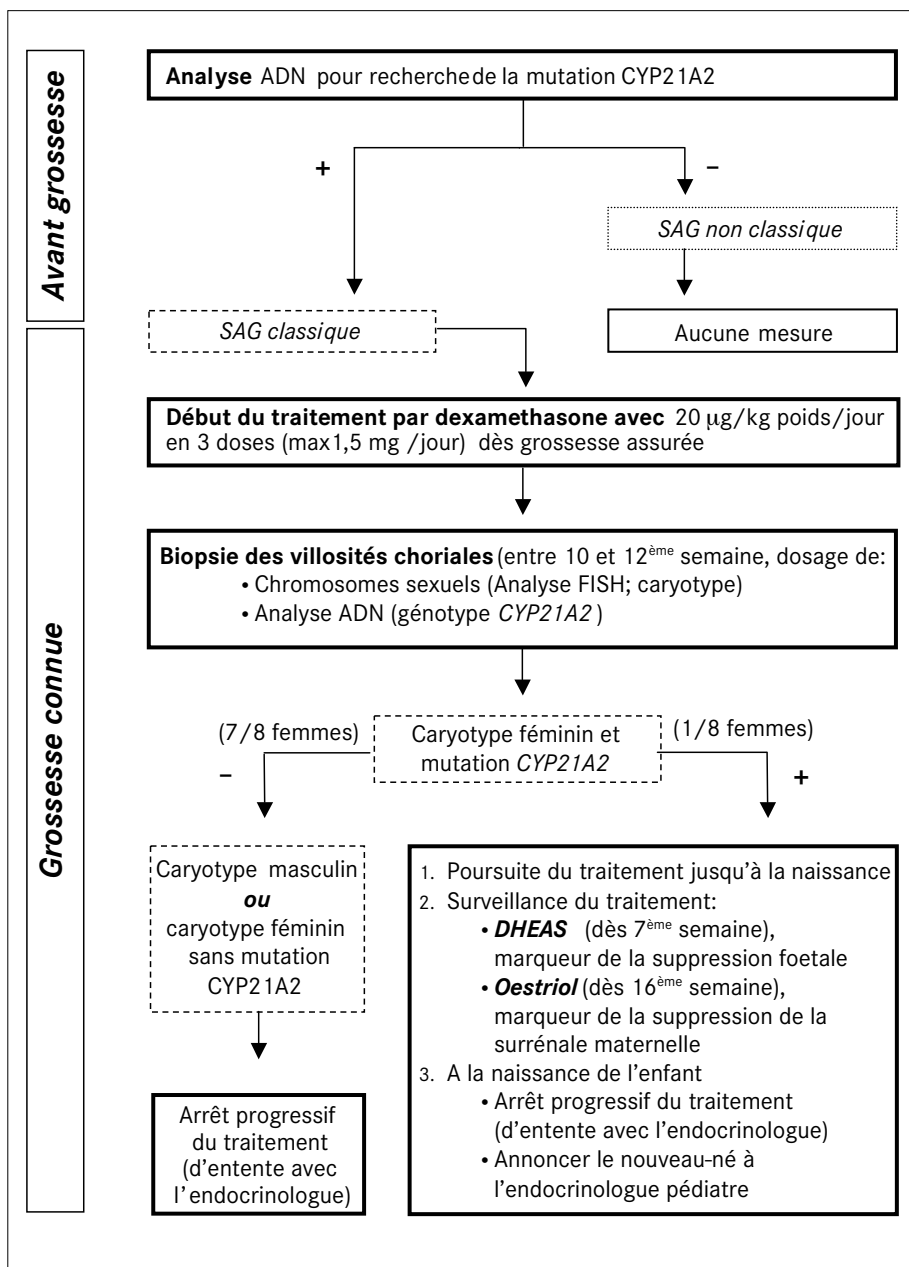
Le prélèvement de villosités chorales devrait se faire entre la 10 et 12^{ème} semaine de grossesse et comprend:

- 1. Chromosomes sexuels (QF-PCR; caryotype)**
Se fait dans le laboratoire de cytogénétique. Le matériel spécial et les indications pour le prélèvement doivent être demandés au laboratoire effectuant l'analyse.

- 2. Analyse DNA (typisation du gène *CYP21A2*)**
Une partie du prélèvement de villosités chorales est utilisé pour la recherche de la mutation.

Traitement prénatal

- Le **médicament** de choix est la dexaméthasone qui, contrairement aux autres glucocorticoïdes, passe librement la barrière placentaire et atteint donc le fœtus. La production excessive d'androgènes est ainsi freinée.
- **Dosage:** 20µg/kg de poids corporel/jour en 3 doses/max. 1.5 mg/jour).



Flowsheet 2: Diagnostic prénatal et traitement du déficit en 21-hydroxylase (mutation du gène *CYP21A2*)

- **Date:** le traitement doit débuter dès la grossesse connue, au plus tard dans la 6^{ème} semaine.
- **Suivi:** le traitement est suivi par un spécialiste avec des connaissances en endocrinologie gynécologique et des modifications ne devraient se faire qu'après contact avec ce spécialiste. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement à base de dexaméthasone est prise une fois connu le résultat de l'analyse du prélèvement de villosités choriales. Si le fœtus est de sexe féminin et homozygote ou compound hétérozygote pour une mutation du gène *CYP21A2* (1:8 fœtus lors de constellation à risque), le traitement est poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse. Dans les autres cas l'administration de dexaméthasone est interrompue. L'arrêt du traitement ne doit pas se faire de façon abrupte, mais par paliers de 0.5 mg tous le 2 jours.

Suivi et contrôles

Au début du traitement et ensuite toutes les 4 semaines jusqu'à l'accouchement le traitement devrait être surveillé de la façon suivante:

- Dosage de DHEAS (dès 7^{ème} semaine), marqueur de la suppression de la surrénale fœtale.
- Androgènes et oestriol (dès 16^{ème} semaine), marqueurs de la suppression du métabolisme androgène foeto-maternel.
- La grossesse est à considérer à risque et doit donc être suivie en conséquence. Ce suivi minutieux devrait être effectué par un spécialiste avec connaissances en médecine périnatale et endocrinologie gynécologique.

Mesures après l'accouchement

- Prélèvement de sang du cordon pour confirmation de la mutation *CYP21A2* chez l'enfant.
- Contact immédiat avec le service d'endocrinologie pédiatrique.
- Réduction progressive de la dexaméthasone de 0.5 mg tous les 2 jours chez la maman.
- Le 4^{ème} jour dosage de 17- α -OH-progesterone dans le cadre du dépistage néonatal (Guthrie). En parallèle investigations et traitement ultérieurs par le spécialiste en endocrinologie pédiatrique.
- En cas de SAG diagnostiqué avant la naissance, le traitement de substitution est débuté dès la confirmation du diagnostic

postnatal (Hydrocortone[®] et Florinef[®]), afin d'éviter une crise d'Addison dans la 2^{ème} semaine.

- **A noter:** dès que le diagnostic est confirmé, les garçons concernés n'ayant pas été traités jusqu'à la naissance devront également suivre un traitement de substitution.

Références

Vous pouvez obtenir les listes d'adresses et les références à l'adresse suivante:
primus.mullis@insel.ch

Correspondance

Prof. P-E. Mullis,
Abteilung pädiatrische Endokrinologie/
Diabetologie & Stoffwechsel
Med. Univ. Kinderklinik
Inselspital
3010 Bern
primus.mullis@insel.ch