



ANOMALIE DU DEVELOPPEMENT SEXUEL (DSD, 46 XY) PAR DEFICIT EN 17 β -HYDROXYSTEROÏDE DESHYDROGENASE DE TYPE 3 : ASPECTS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

AZONBAKIN S¹, AWEDE B², AVAKOUDJO J³, SISSOKO S¹, OUEDRAOGO A. R¹,
ADJAGBA M¹, ALAO MJ⁴, DARBOUX RB¹, LALEYE A¹

¹ UFR de Biologie Humaine, Faculté des Sciences de la Santé (FSS). Université d'Abomey-Calavi (UAC), Cotonou Bénin

² UER de Physiologie, Faculté des Sciences de la Santé (FSS). Université d'Abomey-Calavi (UAC), Cotonou Bénin

³ Clinique Universitaire de Chirurgie Urologique, CNHU HKM, Cotonou, Bénin

⁴ Clinique Universitaire de Pédiatrie et Génétique Médicale, CNHU-HKM, Cotonou Bénin

Auteur correspondant : Dr Simon AZONBAKIN, Unité de Biologie Humaine, Faculté des Sciences de la Santé, 01 BP 188, Cotonou, Bénin, e-mail : azandeg@yahoo.fr

RESUME

Le déficit en 17 β -hydroxystéroïdes déshydrogénase (17 β HSD) est une cause rare d'anomalie du développement sexuel (DSD, 46 XY) qui est une affection, autosomique récessive. Plusieurs cas sporadiques sont rapportés dans la littérature. La 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β HSD) appartient à une famille de gènes impliqués dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. Nous rapportons un cas de déficit en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase découvert chez une personne de 22 ans lors de l'investigation d'une aménorrhée primaire. Les examens cliniques et les investigations paracliniques confirment le diagnostic.

ABSTRAT

DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT (DSD, 46 XY) BY DEFICIT OF 17 β -HYDROXYSTEROÏD DEHYDROGENASE TYPE 3: CLINICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS

The deficit in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β HSD) is a rare cause of Disorders of sex development abnormal sexual development (DSD, 46 XY) which disease is transmitted autosomal recessive form. Sporadic cases are reported in the literature. The 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β HSD) belongs to a family of genes involved in the biosynthesis of steroid hormones. We report a case of deficiency of 17 β -dehydrogenase hydroxstéroïde discovered in a person of 22 years for the investigation of primary amenorrhea. The clinical and paraclinical investigations confirm the diagnosis.

INTRODUCTION

Les 17 β -hydroxystéroïdes déshydrogénases (17 β HSD) constituent une famille d'enzymes intervenant dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. La 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 catalyse la réduction de la forme inactive de l'androgène, la Δ 4-androstenedione (Δ 4-A), en une forme biologiquement active qu'est la testostérone dans les cellules de Leydig du testicule [1]. Le gène de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 3 est localisé sur le chromosome 9q22. Les mutations du gène sont associées à une forme rare d'anomalie de développement sexuel à transmission autosomique récessive due à une insuffisance de conversion de la Δ 4-A en testostérone [1].

La présentation clinique est généralement celle d'un patient de phénotype féminin à la naissance, mais qui à la puberté développe certains caractères sexuels masculins [2]. Parfois il y a d'emblée à la naissance de signes d'ambiguïté sexuelle. Nous décrivons un cas

de déficit en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase découverte chez une personne de 22 ans lors de l'investigation d'une aménorrhée primaire. Les examens cliniques et les investigations paracliniques confirment le diagnostic.

PATIENT ET METHODES

Il s'agit d'une jeune personne socialement de sexe féminin née d'un mariage non consanguin et qui est l'aînée d'une fratrie de 05 enfants dont 03 garçons. La consultation médicale a été motivée par la survenue d'un aspect viril dans un contexte d'absence de ménarche à l'âge de 22 ans. Il n'existe aucun antécédent d'anomalie de développement sexuel dans sa famille. Elle a été éduquée dans le genre féminin depuis son enfance.

Sur le plan relationnel, ses fiançailles ont été rompues après le diagnostic et elle ne s'est plus engagée du fait de la réticence de ses partenaires sexuels. Elle évite désormais toutes les situations pouvant l'amener à se dénuder devant tierce personne. Elle vit tou-

jours auprès de sa grand-mère dont elle s'occupe désormais. Ses occupations sont partagées entre les soins prodigués à la grand-mère, son métier et ses activités religieuses. Devant la rareté de la pathologie, le patient a été informé de l'intérêt scientifique pour lequel il a donné son consentement éclairé.

- Examen clinique et investigations

Cliniquement, le patient a une morphologie féminine avec une pilosité pubienne de type gynοïde et les seins bien développés en rapport avec l'âge (stade 3 de la classification de Tanner, Figure n° 1).



Figure n°1 : Morphotype féminin

A l'examen général, sa tension artérielle est normale (120/60 mmHg). Aucune malformation n'a été retrouvée. L'examen des organes génitaux externes révèle une hypertrophie du clitoris (40 mm x 20 mm) stade 1 de Prader (Figure n° 2).



Figure n°2 Hypertrophie du clitoris avec une pilosité

Les grandes et petites lèvres sont bien différenciées, sans fusion postérieure avec un abouchement séparé de l'urètre et du vagin qui est par ailleurs peu profond (3,5 cm) et borgne. Deux gonades sont palpées en position labiale.

A l'échographie, la loge utérine est vide et les ovaires sont absents.

L'analyse cytogénétique indique un caryotype masculin normal 46, XY (Figure n°3).

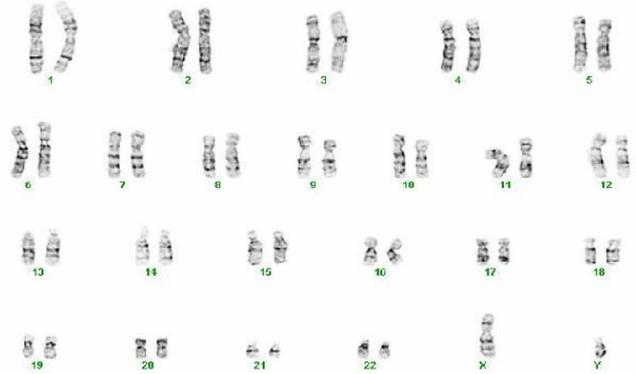


Figure n° 3. Caryotype de la patiente R. A. (46, XY normal).

Un bilan hormonal basé sur le dosage des gonadotrophines, des stéroïdes sexuels et leur précurseurs a été réalisé par radio-immunodosages sur du sérum selon les modalités prévues par les fournisseurs de trousse d'examen (Orion Diagnostica Clinical Assay).

Les prélèvements ont été réalisés à 8 h du matin en dehors de tout traitement médical. Les dosages hormonaux indiquent un bas taux d'œstradiol à 0,16pmol/L (normal 2-55 pmol/L chez un homme de 20-30 ans), un taux élevé de LH à 29 mUI/ml (normal 0.5- 5.3 entre 20 et 25 ans), la FSH est très élevée à 446 mUI/ml (normal 1.4 - 18.1 mUI/ml). Le taux de 17-OHP est normal à 6 nmol/L (normal 0-160 nmol/L) permettant d'éliminer un bloc en 21-OHP.

Le taux de testostérone est à la limite inférieure de la normale 6,94 nmol/ L (normal 6.5 - 500 nmol/ L), ce qui permet d'écarter un déficit en 5 α -réductase et une insensibilité aux androgènes. Par contre, l'élévation des taux de delta-4 androsténédione à 13,4 nmol/ L (normale 1.3-7 nmol/ L, soit 2 fois la normale) et de DHEAS à 542,74 μ mol/ L (soit 39 fois la normale), est en rapport avec un déficit en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3.

L'étude moléculaire n'a pas révélé d'anomalie des récepteurs aux androgènes permettant ainsi d'écarter définitivement le diagnostic d'insensibilité aux androgènes.

- Diagnostic

Il s'agit d'une anomalie du développement sexuel 46, XY dont la cause est un bloc en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3.

- Après diagnostic

Une fois le diagnostic posé, des stratégies de suivie médicale ont été envisagées; mais faute de moyens financiers elle a tout abandonné pour des séances de prière.

DISCUSSION

Le développement des organes génitaux mâles externe et interne chez un fœtus XY nécessite une interaction complexe incluant de nombreux gènes, des enzymes et des cofacteurs. Les anomalies du développement sexuel ou Disorders of Sex development (DSD) en anglais se définissent comme un désordre d'origine diverse dans lequel il n'existe pas de concordance entre le sexe chromosomique, le sexe anatomique et le sexe social [3].

Le déficit en 17 β -Hydroxystéroïde deshydrogénase (17 β HSD) de type 3 est une maladie rare responsable d'un tableau de pseudohermaphrodisme masculin. Elle se caractérise par une différenciation incomplète des organes génitaux chez un patient 46,XY. L'incidence précise de cette maladie n'est pas connue dans notre pays car il n'existe pas de registre national pour les maladies rares. Mais dans les pays développés, cette maladie est bien connue. Aux Pays-Bas, l'incidence estimée est de 1 sur 147 000 naissances avec une fréquence d'hétérozygotie calculée de 1 sur 135 [4]. La fréquence de l'insensibilité complète aux androgènes dans la même population est de 1 sur 99 000 ce qui montre que le déficit en 17 β HSD est 0.65 fois plus rare que l'insensibilité complète aux androgènes [4]. Globalement, les anomalies du développement sexuel affectent 1 personne sur 5000 à 5500 [5].

La 17 β HSD 3 catalyse la conversion d'androstènedione (A) en testostérone (T) dans le testicule. L'absence de testostérone dans le testicule fœtal conduit à l'absence de masculinisation des organes génitaux chez le garçon [1]. Les patients présentent à la naissance des organes génitaux externes de type féminin, ou

une ambiguïté sexuelle caractérisée par une hypertrophie clitoridienne, des bourrelets génitaux fusionnés en arrière et la présence d'une cavité postérieure. Les testicules sont palpés dans les bourrelets génitaux ou en position inguinale. Le tractus génital interne (épididymes, canaux déférents, vésicules séminales) est bien développé, les structures müllériennes ont regressé, la prostate est absente ou hypoplasique. Même si certains patients présentant un phénotype moins sévère sont élevés dans le sexe masculin, le choix s'oriente le plus souvent vers le sexe féminin [1,6].

A la puberté, une gynécomastie et des signes de virilisation apparaissent, liés à l'augmentation de la testostérone par conversion périphérique d'androstènedione. Les patients sont infertiles. La transmission de cette maladie est de type autosomique récessif. Plus de 30 mutations du gène *HSD17B3*, localisé en 9q22, ont été rapportées [1]. Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles (faux-sens, non-sens), sans corrélation génotype/phénotype. Biologiquement, l'augmentation de l'androstènedione et la diminution de la testostérone, conduisent à une élévation caractéristique du rapport A/T. Avant la puberté, les taux de base peuvent être normaux, et les dosages hormonaux doivent être réalisés après stimulation par l'hCG (*human chorionic gonadotropin*). Souvent non diagnostiqué dans l'enfance, le déficit est suspecté à la puberté chez une fille développant des signes de virilisation et une aménorrhée primaire; ce qui est le cas de notre patiente [1, 6, 7].

Sur le plan thérapeutique cette personne aurait pu bénéficier d'une gonadectomie et, si nécessaire une génitoplastie féminisante. Mais l'absence de moyens financiers associée à la croyance de la famille n'ont pas permis d'envisager une telle prise en charge. De plus, le plateau technique actuel du Bénin en la matière ne permet pas une prise en charge multidisciplinaire adéquate de ce patient. Si le diagnostic est fait à la naissance devant une ambiguïté sexuelle, la décision concernant le choix du sexe dans lequel sera élevé l'enfant doit être discutée au cas par cas en fonction des résultats escomptés de la génitoplastie [8]. Un diagnostic prénatal est possible dans la fratrie d'un patient atteint si les mutations causales ont été caractérisées.

Par ailleurs, la présentation clinique du déficit en 17 β hydroxysteroïde dehydrogénase type 3

(17 β HSD3), le déficit en 5 α -réductase type 2 et l'insensibilité totale aux androgènes peut être similaire. Toutefois les patients porteurs de déficit en 17 β -HSD3 et ceux porteurs du déficit en 5 α -réductase type développeront une virilisation et nécessiteront une gonadectomie avant la puberté. L'insensibilité partielle ou totale aux androgènes pourra être écartée par l'étude moléculaire du récepteur aux androgènes.

CONCLUSION

Malgré leur rareté, les anomalies de développement sexuel constituent une préoccupation médicale. Celles dues à un déficit en 17 β -Hydroxystéroïde deshydrogénase (17 β HSD) de type 3 sont beaucoup plus rare et peu décrites. La découverte d'une anomalie de développement sexuel est généralement source de perturbation pour les patients et leur famille.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Minu M, George Maria I, New Svetlana Ten, Charles Sultan, Amrit Bhangoo. The Clinical and Molecular heterogeneity of 17 HSD-3 Enzyme Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010;74:229–240
2- Imperato-McGinley J. Male pseudohermaphroditism. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:936–55.

3- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554–563

4- Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJ, Niermeijer MF, Andersson S, de Jong FH, and al. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4713–4721.

5- Sax L: How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res* 2002; 39: 174–178

6- Bertelloni S., Balsamo A., Giordani L., Fischetto R., Russo G., Delvecchio M., and al. 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: from pregnancy to adolescence. *J Endocrinol Invest* 2009 Sep;32 (8):666-70. doi: 10.3275/6281. Epub 2009 May 12.

7- Lindsay M. Mains, M.D.,^a Babak Vakili, M.D.,^a Yves Lacassie, M.D.,^b Stefan Andersson, Ph.D.,^{c,d} Annika Lindqvist,^{c,d} and John A. Rock, M.D. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency in a male pseudohermaphrodite. *Fertility and Sterility*_ Vol. 89, No. 1, January 2008

8- Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O: Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006; 66: 195–203.