

## **L**e déficit en stéroïde 21 hydroxylase : mécanismes moléculaires

Le déficit en stéroïde 21 hydroxylase (21 OH) est en cause dans 90 % des hypertrophies surrénales. Le blocage de la synthèse du cortisol qui en résulte conduit à une insuffisance en aldostérone, et à une augmentation de la biosynthèse des androgènes surrénaux, expliquant les deux phénomènes essentiels que sont la perte de sel, et la virilisation des organes génitaux externes chez la fille. Le déficit est transmis comme un caractère autosomique récessif. Sa fréquence dans la forme classique est de 1 p 10 000 à 1 p 15 000 dans la plupart des ethnies blanches. Elle est plus élevée à la Réunion (1 p 2 000) et surtout chez des Esquimaux de l'Alaska (1 p 700 environ). Il existe une forme atténuée dont la fréquence atteindrait 0,3 % des populations blanches.

L'enzyme qui porte la fonction 21 OH siège dans les microsomes; elle fait partie du groupe des cytochromes P450 (voir *m/s* n° 7, vol 2). La localisation du gène de la 21 OH sur le chromosome 6, à l'intérieur même du système d'histocompatibilité et au voisinage immédiat de HLAB, est une découverte importante faite par Dupont *et coll.* en 1977 [1]. Certains types HLA sont associés au déficit plus fréquemment que d'autres. Cette liaison étroite permet un diagnostic prénatal dans les familles à risque, en comparant la formule HLA du fœtus à celles des parents et de l'enfant atteint. Les méthodes immunologiques, les premières employées, tendent à être supplantées par des sondes d'ADN spécifiques [6].

Une liaison étroite a également été découverte avec plusieurs constituants du complément, C2, Bf, et surtout C4. L'existence de deux gènes a été démontrée aussi bien pour C4 que pour 21 OH, résultant sans doute d'une duplication géni-

que. L'ordre des gènes dans la zone HLA est montré sur la *figure 1* [2]. L'existence de deux gènes posait le problème de leur rôle : sont-ils tous deux fonctionnels, et si oui, quelle est leur importance relative? Les déficits en 21 OH sont de gravité variable, et l'on peut en distinguer quatre degrés : syndrome néonatal de perte de sel avec virilisation, virilisation seule, forme atténuée plus tardive, forme cryptique purement biochimique. Cette variabilité clinique donnait lieu à deux interprétations : si les deux gènes sont fonctionnels, les formes sévères seraient dues à l'inactivité des deux gènes, par exemple par délétion; les formes atténuées résulteraient de l'inactivité d'un seul gène, plus graves si le gène principal est en cause. Si un seul gène est fonctionnel toutes les anomalies seraient à lui rapporter, et la variabilité tiendrait à la possibilité de lésions différentes au niveau de ce gène.

Des travaux utilisant des sondes d'ADN capables de distinguer les gènes A et B faisaient pencher vers l'hypothèse d'un seul gène fonctionnel : une délétion du gène 21 OH B est fréquente dans des formes sévères associées notamment à l'haplotype HLA BW47, alors que des délétions portant sur le locus 21 OH A ne provoquent aucun trouble [2, 3]. La question a été définitivement tranchée par deux travaux récents, l'un japonais [4], l'autre américain [5], dont les conclusions sont concordantes. Ils ont analysé la séquence des deux

gènes, dont chacun contient 3,4 kilobases et se décompose en dix exons. Seul le gène B est fonctionnel; le gène A, lui, est hautement homologue, mais il a subi trois modifications, dont une courte délétion, qui ont provoqué l'apparition de codons de terminaison. Le gène A est donc un « pseudogène », auquel ne correspond aucune protéine.

L'existence de deux gènes voisins très semblables peut donner naissance à des recombinaisons entre eux, pouvant rendre compte d'un certain nombre de déficits en 21 hydroxylase.

J.-C. D.

1. Dupont B, Oberfield S E, Smithurick E M, Lee T D, Levine L S. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 1977; ii: 1309-11.
2. White P C, Grossberger D, Onufer B J, *et al.* Two genes encoding steroid 21 hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1089-93.
3. White P C, New M I, Dupont B. Adrenal 21-hydroxylase cytochrome P450 genes within the MHC class III region. *Immunol rev* 1985; 87: 123-50.
4. Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y. Complete nucleotide sequence of two steroid 21 hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: A pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2841-5.
5. White P C, New M I, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5111-5.
6. Mornet E, Boué J, Raux-Demay M, *et al.* First trimester prenatal diagnosis of 21 hydroxylase deficiency by linkage analysis to HLA-DNA probes and by 17-hydroxyprogesterone determination. *Human Genet* 1986; 73: 358-64.

Centromère... DR-C2-Bf-C4A-21 OHA-C4B-21 OHB-B-C-A

Figure 1. **Ordre des gènes sur le chromosome 6.** En rouge : Stéroïde 21 hydroxylase. En caractères gras : gènes du système HLA. En caractères maigres : gènes des constituants du complément.