

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 03/04/2015 à Poitiers
par M^{elle} Isabelle CASAMAYOR-MONGAY

Micropénis et déficit en cytochrome p450 oxydoréductase.
Etude d'un nouveau cas et revue de la littérature.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Denis ORIOT

Membres : Monsieur le Professeur Pascal BARAT
Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD
Madame le Docteur Florence COMPAIN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Christine CESSANS



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADO UN René-Jean, oncologie – radiothérapie (en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Sammy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUET O Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAMPIS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRIS OT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASSU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CRBMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Amand, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES D'ACUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGÉON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECCO-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONT OUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSS EK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Denis ORIOT.

Merci à mon directeur de mémoire et président de ce jury. Ses qualités de pédagogue et sa réactivité dans ces derniers moments où l'on est toujours un peu pressé m'ont été précieux.

A Monsieur le Professeur Pascal BARAT.

Merci de m'avoir accueillie pour mon inter-CHU à Bordeaux et de me permettre de me spécialiser. Son calme et sa gentillesse amènent beaucoup de sérénité autour de lui...

A Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD.

Merci de m'avoir accueillie en stage adulte... Mon papa, grand chambellan de la Confrérie de la Blonde d'Aquitaine est le roi du jeu de mot... J'ai maintenant un formateur de la même veine... c'est bon pour mes artères !

A Madame le Docteur Florence COMPAIN.

Merci de m'avoir communiqué ta passion et ta rigueur professionnelle... jusqu'à me passer des documents pour ma prochaine expérience bayonnaise !

A Madame le Docteur Christine CESSANS.

Un grand merci à ma directrice de thèse pour son soutien et sa collaboration. Elle m'a non seulement initiée à l'endocrinologie pédiatrique mais aussi soutenue dans ma démarche de formation à cette spécialité... De sa « table d'hôte » au congrès de Milan, sa compétence et sa sympathie ont été à la base du travail que je présente aujourd'hui.

Plus généralement, merci à vous tous, mesdames et messieurs les membres de ce jury pour la capacité que vous avez tous eu à transmettre la passion qui est la vôtre et surtout le temps que vous avez consacré à la formation d'une jeune collègue qui nul doute vivra et saura transmettre la même passion...

A mes parents, qui sont quand même les premiers à m'avoir amenée en pédiatrie... d'abord à la maternité de Saint Palais, il y a maintenant une trentaine d'années puis chez le gentil pédiatre qui a suivi mes premiers pas... et qui est toujours en exercice !
Merci de m'avoir encouragée et guidée dans mes projets jusqu'au bout !

A ma grande sœur, Sandrine, en pensant aux fous rires, aux moments de complicité, à ces moments irremplaçables de partage, de confidences... Un sacré binôme !

A Gaël, toujours présent à mes côtés, toujours prêt à mettre en forme quelques statistiques après son footing. Déjà beaucoup de bons moments passés ensemble... et beaucoup d'autres à venir ! Merci de m'accompagner dans toutes ces étapes de ma vie !

A mes grand-mères, une pensée pour elles qui doivent être bien fières de leur « petite », de là-bas... mais aussi un bisou à toute **ma famille** qui est là !
Et puis aussi une petite pensée à la **famille Prat** et en particulier à Thaïs mon premier cobaye en tant que marraine !

A tous mes amis. Un petit clin d'œil à Marie et Caro, mes sœurs béarnaises mais aussi à Kamomille, Anne, Catheu, Maxime, Vincent, Toutoune, Bilou, Fabien, Sabina, Sophie (la grande statisticienne... encore !), Vince, Florent, Camille, Tuc, Floriane, Véro, Seb, pour les belles années de notre vie étudiante...

...et puis un bisou aux mini-pouces Lise et Charlie, aux amies de lycée, Elise et Inès qui sera enchantée de m'accueillir prochainement dans SON Pays Basque !

J'envoie aussi un salut amical à Jean-Thomas qui entre prochainement dans le X... le rayon bien sûr !

Grand merci aussi à Biquet (Marie-Claire) qui a offert le gîte et le couvert à une pauvre étudiante poitevine et l'a accompagnée de son éternelle bonne humeur !

J'embrasse ma collègue et amie Karine, rigoureuse et complice au travail, avec qui j'ai fait plusieurs stages dont la réanimation... il ne nous manque plus que les vacances au Portugal !

Merci à tous ceux que j'ai côtoyés pendant mon internat en particulier mes collègues de promo Hélène, Marine, Chrystelle, Emilie, Olivier, Aurélie, dont la gentillesse n'a d'égale que la bonne humeur.

Et puis il y a Clara de la promo du dessous qui m'a loué son appart du dessus à Bordeaux... Je vous promets je ne l'ai pas laissé sans dessus dessous !

Pour terminer, je garderai en mémoire (c'est le cas de le dire !) le coup de pouce de mes collègues actuelles Christelle, Céline, Marion, Diane qui m'ont laissé du temps libre pour terminer mes travaux...

Enfin je voulais avoir une pensée pour tous les médecins formidables que j'ai rencontrés durant mon cursus et mes stages. Leur investissement et leur ouverture d'esprit a valeur d'exemple pour les nouvelles générations.

Enfin je tiens à remercier toutes les personnes que j'aurais pu oublier... parce qu'on oublie toujours quelqu'un !

ABREVIATIONS

ABS : Antley-Bixler syndrome

ACTH : Adrénocorticotrophine hormone

AMH : hormone anti-Mullerienne

CYB5 : cytochrome b5

CYP : cytochrome

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHT : Dihydrotestostérone

DOC : Désoxycortisol

DSD : Disorder of Sex development

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GH : Growth-hormone

GnRH : Gonadotrophin releasing hormone

hCG : hormone gonadotrophine chorionique

HSD : Hydroxystéroïde-déshydrogénase

HSD3B2 = 3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase

IGF1 : Insuline-like growth factor

INSL3 : Insuline-Like 3

LH : Luteinizing Hormone

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

ORD : oxidoreductase deficiency

POR : cytochrome p450 oxydoréductase

SDHEA : Sulfate de déhydroépiandrostérone

StAR : Steroïdogenesis Acute Regulatory

SRY : Sex determining region of Y chromosome

TSH : Thyroid-stimulating hormone

T4L : Tétraiodothyronine libre

17OHP : 17-hydroxy-progestérone

17OHpreg : 17-hydroxy-prégnénolone

Δ 4 : Δ 4-androstènedione

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	4
ABREVIATIONS	7
1/ INTRODUCTION.....	9
2/ GENERALITES.....	10
2.1/ Rappels embryologiques	10
2.1.1/ La différenciation sexuelle du garçon	10
2.1.2/ Le développement de la surrénale.....	13
2.1.2.1/ Généralités.....	13
2.1.2.2/ Développement embryologique.....	14
2.1.2.3/ Fonctionnalité et rôle de la surrénale fœtale.....	16
2.2/ Biosynthèse des hormones surrénaliennes.....	16
3/ METHODES	20
4/ OBSERVATION CLINIQUE.....	22
5/ RESULTATS : Analyse des cas rapportés dans la littérature.....	26
6/ DISCUSSION	32
6.1/ Dépistage et diagnostic du micropénis : recommandations actuelles.....	32
6.1.1/ Diagnostic	32
6.1.2/ Etiologies.....	34
6.1.3/ Dosages hormonaux	36
6.1.4/ Explorations radiologiques.....	38
6.1.5/ Analyse génétique	38
6.1.6/ Stratégie thérapeutique.....	39
6.2/ Le déficit en cytochrome p450 oxydoréductase	41
6.2.1/ Physiopathologie du déficit en POR	41
6.2.2/ Diagnostic clinique.....	43
6.2.3/ Diagnostic biologique	48
6.2.4/ Corrélation phénotype/génotype	49
6.2.5/ Diagnostics différentiels.....	50
6.2.6/ Diagnostic prénatal.....	50
7/ CONCLUSION	52
8/ BIBLIOGRAPHIE	53
TABLE DES ILLUSTRATIONS	57
RESUME.....	58

1/ INTRODUCTION

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en cytochrome p450 oxydoréductase (POR ou ORD) est une forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales caractérisée par un déficit en glucocorticoïdes, une ambiguïté sexuelle parfois sévère dans les deux sexes et pouvant être associée à des malformations squelettiques.

Si le diagnostic de micropénis n'est pas si rare (1,5/10 000 nouveau-nés de sexe masculin), le diagnostic de déficit en POR l'est, avec probablement une sous-estimation devant des formes cliniques subtiles (prévalence inconnue, incidence sous-estimée annuelle à 1/100 000-200 000 naissances) [1].

Depuis la première description de déficit en POR par Flück et al. en 2004, 110 cas ont été rapportés dans la littérature [2].

Il s'agit d'une mutation du gène POR localisé sur le chromosome 7q11.2. La transmission est autosomique récessive.

L'incidence du déficit en POR étant difficile à évaluer, nous proposons de discuter des enjeux de cette situation clinique rare, en présentant l'étude d'un nouveau cas de déficit en POR, diagnostiqué devant un micropénis. Par la suite, nous ferons une revue de la littérature sur les cas précédemment publiés et un point sur les recommandations actuelles de la prise en charge du micropénis et celles du déficit en POR.

La prise en charge du micropénis reste encore insuffisante alors que des solutions thérapeutiques existent, ce qui est d'autant plus regrettable que le retentissement psychologique chez l'enfant et surtout chez l'adolescent est parfois dramatique [3].

Nous rapportons ici le cas d'un patient chez qui un déficit en POR a été découvert en 2012, soit 2 ans après le diagnostic de micropénis à la naissance.

2/ GENERALITES

2.1/ Rappels embryologiques

2.1.1/ La différenciation sexuelle du garçon [1,4]

Entre la détermination du caryotype et la réalisation du phénotype sexuel, se déroulent 3 étapes successives :

- Le stade indifférencié, lorsque les structures primitives se développent au niveau des embryons XX et XY.
- La différenciation des gonades en testicules et ovaires.
- La différenciation des organes génitaux externes et internes (sous la dépendance des sécrétions hormonales testiculaires).

Chacune de ces étapes peut être le siège de dysfonctionnement aboutissant à une ambiguïté sexuelle.

Le développement sexuel masculin débute avec la détermination du testicule, puis se poursuit par la différenciation des organes génitaux.

La gonade primitive apparaît au cours de la 5^e semaine de développement.

Jusqu'à 7 semaines, les gonades sont indifférenciées dans les deux sexes, ce sont les canaux de Wolff et Müller. A cette date, les organes génitaux externes sont identiques dans les deux sexes, avec un bourgeon génital, un urètre et un sinus urogénital ouvert.

Durant la 8^e semaine, la mise en place des canaux de Müller se termine. Deux zones sont alors définies : la zone urinaire au dessus de l'abouchement des canaux de Wolff et la zone génitale en dessous.

Les hormones, produites par le testicule, assurent, les inductions ou répressions de structures primitivement communes aux deux sexes.

Dès 8 semaines, l'hCG maternel placentaire stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig fœtales.

La testostérone permet une masculinisation des organes génitaux internes et externes. Elle entraîne le développement des canaux de Wolff qui donneront, de chaque côté, l'épididyme, le canal déférent et la vésicule séminale. Elle stimule le bourgeon génital qui se développe pour former le pénis et ferme l'ouverture du sinus urogénital. Les cellules de Leydig vont

aussi produire un facteur de croissance, Insuline-Like 3 (INSL3), responsable de la descente intra-abdominale des testicules.

Les travaux d'Alfred Jost dans les années 1940 ont démontré le rôle fondamental du testicule fœtal dans le développement des organes génitaux internes masculins (canaux déférents, vésicules séminales, prostate) [1].

Chez l'embryon masculin, lorsque les cellules pré-sertoliennes entament leur différenciation morphologique en réponse à Sex determining region of Y chromosome (SRY), elles commencent à sécréter l'hormone anti-mullerienne (AMH). L'expression de cette hormone débute aux environs de la 8^e semaine de développement et provoque une régression rapide des canaux de Müller entre la 8^e et la 10^e semaine de développement. Pendant la même période, les cellules de Leydig se différencient. Elles produisent la testostérone qui assure la survie des conduits mésonéphrotiques, nécessaires au développement du tractus génital masculin.

En l'absence de testostérone et d'AMH, l'évolution des voies génitales se fait vers le sens féminin.

Chez les garçons, à partir de 10 à 11 semaines, le sinus urogénital se développe et donne l'urètre masculin qui va s'aboucher à l'extrémité du pénis par la fusion des replis urétraux. Les limites de la gouttière urétrale fusionnent sur la ligne médiane pour former la peau de la face ventrale du pénis (raphé médian). L'urètre, une fois refermé, est entouré d'une condensation de mésenchyme qui donnera le corps spongieux.

Aux 12-14^e semaines, la différenciation est achevée. La fusion constituant l'urètre pénien est achevée et va jusqu'au bout du gland. En parallèle, le bourgeon génital s'allonge. Les bourrelets latéraux fusionnent sur une ligne médiane pour donner le scrotum.

Dans le sinus urogénital et les ébauches des organes génitaux externes, la testostérone est transformée en dihydrotestostérone (DHT) par l'enzyme 5 α -réductase.

Il existe une dualité de la stimulation hormonale par les androgènes chez le fœtus masculin : la testostérone stimule la différenciation des organes génitaux internes tandis que la DHT assume la différenciation des organes génitaux externes.

Pendant la deuxième partie de la vie fœtale, la croissance du pénis est assurée principalement par les androgènes fœtaux, régulés par la Luteinizing Hormone (LH) hypophysaire fœtale.

A 15 semaines d'aménorrhée, la verge, le gland et l'orifice urétral, ainsi que le scrotum, sont identifiables.

Ainsi, la différenciation et le développement des organes génitaux externes, notamment de la verge, nécessitent :

- la présence de tissu testiculaire entre 8 et 14 semaines de développement, avec des testicules normalement différenciés.
- une production de testostérone normale sous l'action de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) placentaire, de la LH hypophysaire, et de la stéroïdogénèse testiculaire.
- des récepteurs aux androgènes et une 5 α -réductase normaux.

La présence d'un micropénis est donc le signe d'un défaut hormonal survenu après 12-14 semaines d'aménorrhée.

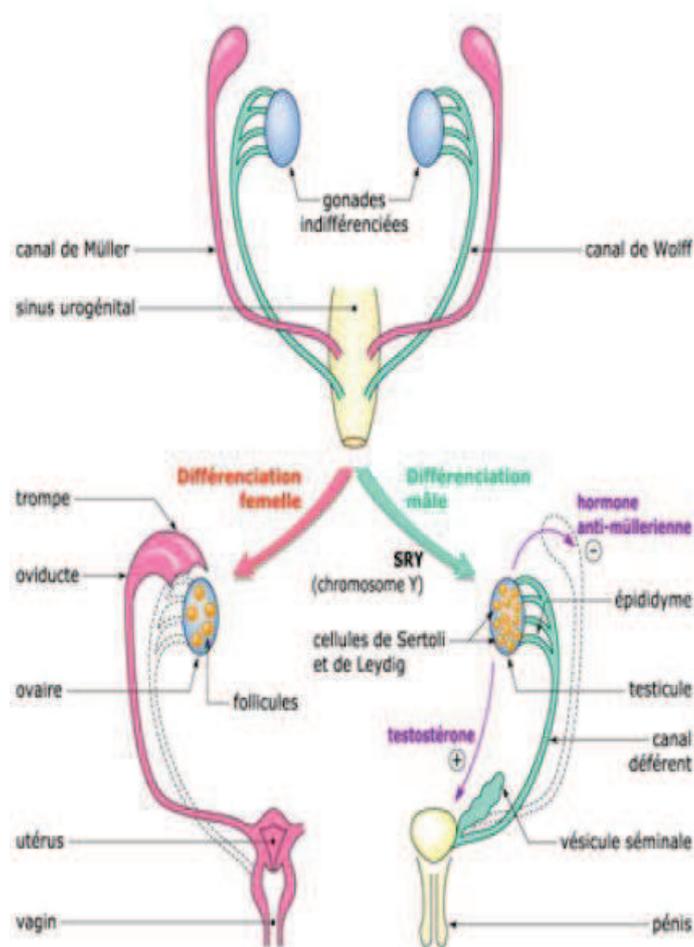


Schéma 1 : Embryologie de la différenciation sexuelle des organes génitaux internes.

Il est classiquement admis que la présence d'un chromosome Y dans la formule chromosomique induit une différenciation masculine (involution des canaux de Müller, rôle

de l'AMH) alors que l'évolution de l'appareil génital est féminine en l'absence d'Y (persistance des canaux de Müller et involution des canaux de Wolff).

Le facteur de transcription déterminant sexuel est encodé par le gène *SRY*. Lorsque ce facteur s'exprime dans les cellules somatiques de la gonade indifférenciée, le développement masculin est déclenché. Si le facteur est absent, c'est le développement féminin qui se produit. D'autres gènes sont susceptibles d'être impliqués dans le développement ou la différenciation gonadique : *Wnt4*, *DAX1*, *SF1*, *WT1*, *DMRT1*, *Dhh* et *XH2*. Leur rôle dans la détermination gonadique n'est pas encore éclairci.

2.1.2/ Le développement de la surrénale [5,6]

2.1.2.1/ Généralités

La surrénale humaine est une glande endocrine, paire, de forme triangulaire, située au pôle supérieur des reins. Les glandes surrénales jouent un rôle fondamental dans le métabolisme et la maturation de différents organes fœtaux.

Chaque glande surrénale est constituée de 2 zones :

- une zone médullaire, la médullosurrénale, qui sécrète principalement les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).
- une zone corticale, la corticosurrénale, représentant 80 à 90% de la glande, composée de 3 parties :
 - la zone glomérulée qui synthétise les minéralocorticoïdes (principalement l'aldostérone)
 - la zone fasciculée qui synthétise les glucocorticoïdes (principalement le cortisol)
 - la zone réticulée qui synthétise les androgènes

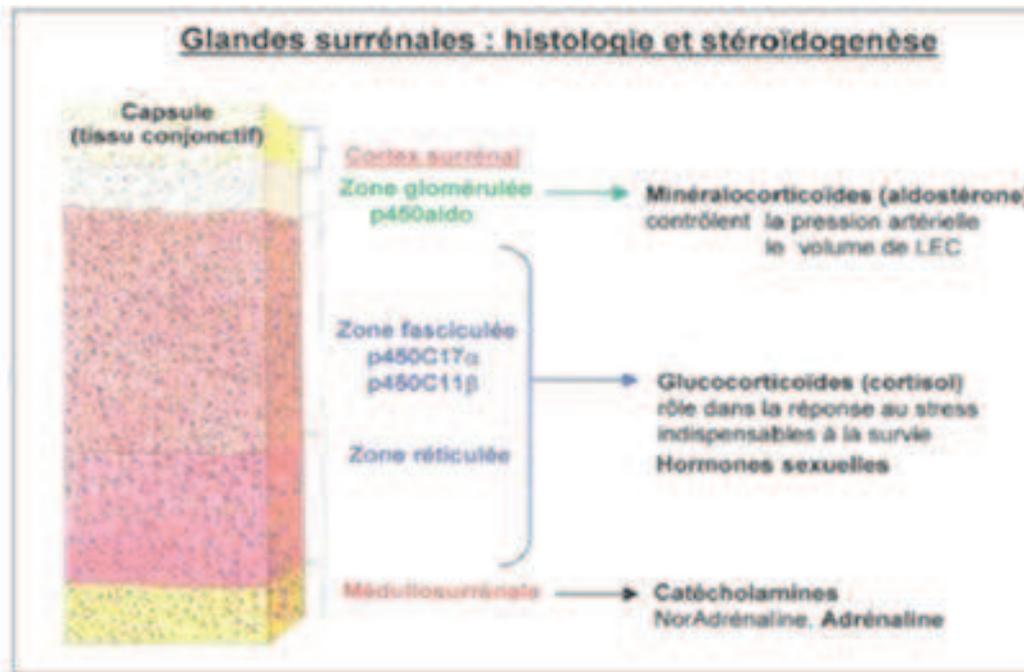


Schéma 2 : Histologie et stéroïdogénèse de la glande surrénale [7].

2.1.2.2/ Développement embryologique

Embryologiquement, l'origine de la glande surrénale est double.

- Mésoblastique pour la corticosurrénale, dont la formation est étroitement liée à celle de la gonade.
- Neuroectoblastique pour la médullosurrénale.

Pendant les trois premiers mois de la vie embryonnaire, la surrénale subit une hypertrophie considérable. Entre 12 et 18 semaines de développement, les surrénales multiplient leur poids par 7. Elles doublent leur poids entre 18-28 et 28-36 semaines d'aménorrhée. A la naissance, le poids moyen des deux surrénales est de 10 g.

La séparation des ébauches surrénaliennne et gonadique s'opère lorsque les cellules germinales primordiales pénètrent dans la région gonadique.

Les premières cellules sont identifiables au niveau de l'épithélium cœlomique dès la 4^e semaine de développement, sous forme d'un épaississement situé entre la racine mésentérique de l'intestin primitif en dedans, la crête génitale à l'extérieur et en avant du corps de Wolff.

À la 5^e semaine, ces cellules migrent et prolifèrent en cordons à l'extrémité de la partie crâniale du mésonéphros. Elles forment de part et d'autre de l'aorte dorsale une glande arrondie, constituée de grandes cellules.

Entre la 5^e et la 6^e semaine, apparaissent en périphérie des cellules mésoblastiques plus petites qui forment une couche plus superficielle.

À partir de la 8^e semaine, les deux zones de la corticosurrénale sont individualisées : le cortex permanent et le cortex fœtal.

Au deuxième trimestre, d'après des études ultra structurales et biochimiques, une troisième zone, appelée zone de transition, est individualisée entre le cortex permanent et le cortex fœtal. Les cellules de cette zone ont l'équipement nécessaire pour synthétiser le cortisol et seraient analogues aux cellules de la zone fasciculée de la surrénale adulte.

Alors que le cortex permanent et de transition se différencient, le cortex fœtal involue. Cette involution commence au 5^e mois de grossesse et se poursuit après la naissance pour disparaître totalement un an après la naissance.

À la 8^e semaine, les neuroblastes immatures migrent dans le cortex permanent, puis le cortex fœtal pour former la médullosurrénale qui se développe essentiellement après la naissance et au cours de la première année.

Pour certains, la croissance de la surrénale fœtale serait liée à la prolifération du cortex fœtal et du cortex permanent, il existerait une migration et une différenciation des cellules du cortex permanent en cellules du cortex fœtal.

Selon Folligan et al., les cellules du cortex permanent prolifèrent de la 12^e à la 25^e semaine de développement, leur étude sur l'exploration des surrénales fœtales n'est pas en faveur de l'hypothèse de la migration et de la transformation des cellules du cortex permanent en cortex fœtal. L'évolution post-natale du cortex surrénalien et l'origine de la zonation fonctionnelle sont encore discutées.

La zone fasciculée s'individualise dès la deuxième semaine après la naissance, la zone glomérulée après un mois et la zone réticulée ultérieurement. Selon certains auteurs, la zone de transition se différencie pour donner les trois zones de la corticosurrénale adulte. Pour d'autres, le cortex permanent se différencie en zone glomérulée et la zone de transition en zone fasciculée de la corticosurrénale adulte.

Quant à la zone réticulée, son origine demeure inconnue. Alors que le cortex permanent se différencie, le cortex fœtal involue. Son involution commence avant la naissance, au 5^e mois de la grossesse et se poursuit après la naissance. Il disparaît totalement après un an.

2.1.2.3/ Fonctionnalité et rôle de la surrénale fœtale

Des études in vitro et in vivo ont montré que la surrénale fœtale est capable de produire des stéroïdes avant la 12^e semaine [5].

Différentes études sur la répartition des enzymes de la stéroïdogénèse dans les surrénales fœtales ont montré les résultats suivants [8] :

- Le cortex permanent exprime toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la P450c17. Il est donc capable de synthétiser des minéralocorticoïdes, en particulier l'aldostérone. Cette zone serait l'équivalent de la zone glomérulée de l'adulte.
- La zone de transition exprime toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la P450c11B2. Cette zone synthétiserait le cortisol (dès 8-12 semaines), elle serait l'équivalent de la zone fasciculée de la surrénale adulte.
- La zone fœtale présente toutes les enzymes de la stéroïdogénèse, sauf la 3 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase (3 β -HSD). Elle est donc capable de synthétiser la Déhydroépiandrostérone (DHEA) et le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) (dès la 8^e semaine). Cette zone serait l'équivalent de la zone réticulée de l'adulte.

2.2/ Biosynthèse des hormones surrénaliennes [9]

Les défauts de biosynthèse des androgènes entraînent des troubles du développement sexuel. Tous les stéroïdes sont produits à partir du cholestérol et les étapes précoces de la stéroïdogénèse sont communes aux axes minéralocorticoïde, glucocorticoïde et à la production des stéroïdes sexuels. Les mutations des gènes codant pour les enzymes et les protéines impliquées dans les étapes précoces de la biosynthèse entraînent une insuffisance surrénale, des troubles du développement sexuel et une insuffisance gonadique.

Toute la biosynthèse des androgènes dépend de l'activité 17,20 lyase du gène CYP17A1 porté par le complexe POR et le cytochrome b5. Les troubles du développement sexuel avec des déficits apparents en 17,20 lyase peuvent être liés à des mutations de CYP17A1, POR ou cytochrome b5 (CYB5).

Les stéroïdes surrénaliens sont synthétisés à partir du cholestérol qui provient principalement des lipoprotéines circulantes. Cette synthèse se fait par la succession de réactions enzymatiques.

Deux familles d'enzymes sont impliquées dans la stéroïdogénèse surrénalienne : les cytochromes p450 et les hydroxystéroïdes déshydrogénases (HSD ou oxydoréductases).

Les cytochromes (CYP) impliqués dans la stéroïdogénèse surrénalienne sont au nombre de 5 chez l'homme (Tableau 1). Le cytochrome CYP11A1 (20,22 desmolase), situé dans les mitochondries surrénaliennes, catalyse le clivage de la chaîne latérale du cholestérol. Deux isoenzymes de la CYP11B, CYP11B1 et CYP11B2, retrouvées aussi dans la mitochondrie, catalysent les activités 11 β -hydroxylase, 18-hydroxylase et 18-déshydrogénase. Les deux derniers cytochromes sont situés dans le réticulum endoplasmique (orientés vers le cytosol), CYP17 catalysant les activités 17 α -hydroxylase et 17,20 lyase, et CYP21 l'activité 21-hydroxylase.

Parmi les membres de la famille des HSD, on retrouve les différents types de 3 β -HSD, 11 β -HSD et 17 β -HSD.

Tableau 1 : Nomenclature des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne.

Gène	Protéine	Activité	Localisation tissulaire	Localisation cellulaire
<i>CYP11A1</i>	CYP11A1 (=P450 _{scc})	22-hydroxylase, 20 α -hydroxylase et 20,22 desmolase	Surrénale et gonade	mitochondrie
<i>CYP17A1</i>	CYP17 (=P450 _{c17})	17 α -hydroxylase et 17,20 lyase	Surrénale et gonade	cytosol
<i>CYP21A2</i>	CYP21 (=P450 _{c21})	21-hydroxylase	Surrénale	cytosol
<i>CYP11B1</i>	CYP11B1 (=P450 _{c11β})	11 β -hydroxylase 18-hydroxylase (+/-)	Surrénale	mitochondrie
<i>CYP11B2</i>	CYP11B2 (=P450 _{c11AS})	11 β -hydroxylase 18-hydroxylase 18-déshydrogénase	Surrénale	mitochondrie
<i>HSD3B2</i>	HSD3B2 (=3 β -HSD)	3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase	Surrénale et gonade	cytosol

La principale source de cholestérol pour la stéroïdogénèse est le cholestérol hépatique.

Le cholestérol est transporté vers la membrane interne de la mitochondrie par la protéine régulatrice de la stéroïdogénèse (StAR : Steroïdogenesis Acute Regulatory).

La première étape est la conversion du cholestérol en prégnénolone par l'action de la p450_{scc} (side-chain clivage), codée par le gène CYP11A.

- **Synthèse des minéralocorticoïdes**

Les minéralocorticoïdes (aldostérone) sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée.

Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17 α -hydroxylase (CYP17), ce qui oriente la prégnénolone vers la transformation en corticostérone sous l'action de la 3 β -HSD, de la 21-hydroxylase et de la 11 β -hydroxylase. La conversion de la corticostérone en aldostérone est effectuée par l'aldostérone synthétase, enzyme qui s'exprime exclusivement dans la zone glomérulée.

- **Synthèse des glucocorticoïdes**

La synthèse des glucocorticoïdes est assurée dans la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17 α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la pregnolone en 17OH-prégnénolone (17OHpreg). Ce précurseur emprunte la voie de synthèse du cortisol sous l'action de la 3 β -HSD puis de la 21-hydroxylase puis finalement de la 11 β -hydroxylase.

- **Synthèse des androgènes**

Les androgènes surrénaliens sont synthétisés dans la zone fasciculée.

Dans la voie classique, la prégnénolone est convertie en 17OHpreg et DHEA par la CYP17A1 (p450c17). La première réaction est catalysée par l'activité de la 17 α -hydroxylase et la seconde par la 17,20 lyase (Schéma 3).

La DHEA est ensuite transformée en androstènedione sous l'action de la 3 β -HSD puis en testostérone sous l'action de la 17 β -HSD. La testostérone peut être convertie en DHT, qui a 10 fois plus d'affinité pour le récepteur aux androgènes. Cette conversion est catalysée par la 5 α -réductase de type II qui est exprimée au niveau des organes génitaux et de la prostate.

Chez l'homme, la transformation en androstènedione ne se produit que peu à partir de la progestérone et de la 17OH-progestérone (17OHP), car l'activité 17,20 lyase est faible sur le substrat 17OHP par rapport à la 17OHpreg. Ainsi, la 17OHP s'accumule lorsque l'activité en 21-hydroxylase est altérée. L'activité de la 17,20 lyase (p450c17) est plus sensible aux perturbations de transfert d'électrons que ne l'est l'activité 17-hydroxylase, de sorte que la synthèse de DHEA, androstènedione, testostérone et œstradiol est plus sévèrement affectée. En principe, la non-expression de CYP17A1 conduit à la production de minéralocorticoïdes dans la zone glomérulée. L'activité de la 17 α -hydroxylase dans la zone fasciculée conduit à la

production de glucocorticoïdes. En outre, l'activité CYP17 lyase dans la zone réticulée conduit à la production de C19 stéroïdes, à savoir la DHEA et l'androstènedione.

Par conséquent, les défauts génétiques dans les gènes impliqués dans les étapes initiales de stéroïdogénèse sont partagés par le cortex surrénalien et les gonades et affectent la production de stéroïdes.

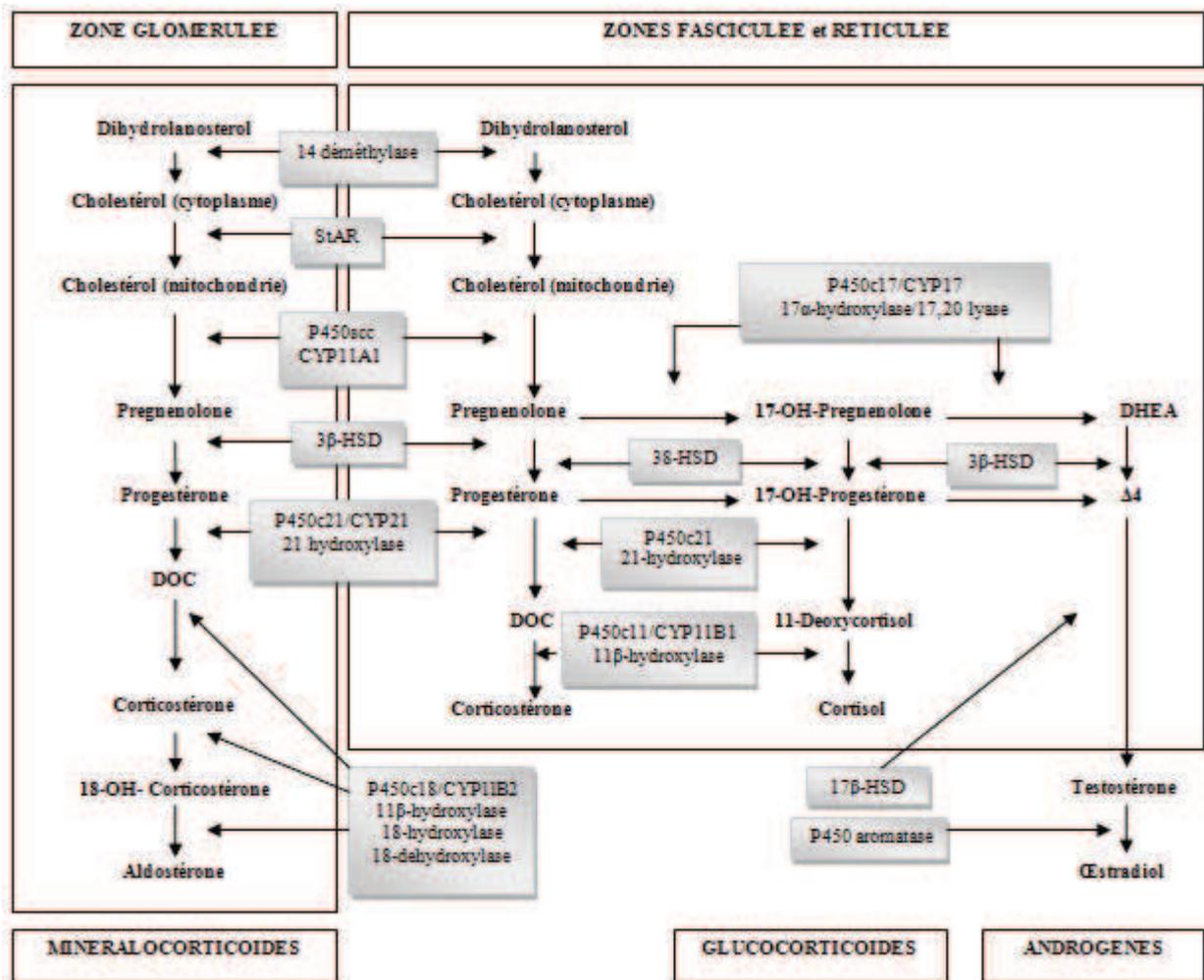


Schéma 3 : Biosynthèse des hormones surrénaliennes.

3/ METHODES

La description du cas clinique a été réalisée après réception de toutes les données cliniques et biologiques. Les analyses génétiques ont été effectuées au laboratoire de génétique du Professeur MOREL à Lyon (Centre de référence médico-chirurgical des maladies rares du développement et de la différenciation sexuels (DSD)).

Les analyses ont été réalisées dans plusieurs laboratoires avec différentes techniques :

- Laboratoire CERBA Cergy-Pontoise :
 - 17OHP, testostérone, Δ 4-androstènedione, cortisol libre urinaire : radioimmunologie après extraction.
 - 21-Désoxycortisol, 11-Désoxycortisol et 11-Désoxycorticostérone : LCMSMS assay.
 - Aldostérone : RIA.
 - DHEA : RIA après extraction.
 - Inhibine B : ELISA.
 - AMH : immunoenzymologie.
- Laboratoire de biochimie de l'hôpital de Rochefort :
 - Cortisol : ELFA VIDAS.
- Laboratoire d'hormonologie du Professeur Morel à Lyon :
 - Dosages des stéroïdes : dosages radioimmunologiques après extraction et séparation chromatographique.
- Bilan génétique :
 - Recherche du locus SRY : laboratoire CERBA Cergy-Pontoise
 - Caryotype au laboratoire CYLAB de La Rochelle :
 - Nombres de cellules étudiées : 16
 - Nombre de caryotypes établis : 4
 - Résolution obtenue : 400 à 500 bandes
 - Technique de marquage réalisée : bandes R
 - Etude du gène POR codant l'enzyme Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH) cytochrome p450 oxydoréductase dans le déficit combiné en 21-hydroxylase et 17-hydroxylase : service d'endocrinologie moléculaire et maladies rares Professeur Morel (hospices civils Lyon).

La démarche méthodologique afin d'effectuer la revue de la littérature sur le sujet du déficit en POR s'est déroulée en plusieurs étapes.

L'étape initiale concernait la recherche bibliographique large sur Google à partir de mots clés. Dans le cadre de l'exploration simple, la première chose réalisée était de traduire le sujet en mots clés. Afin d'isoler les mots clés pertinents, le sujet a été exploré sous différents axes. Les mots clés ont été croisés, utilisés en Français et Anglais afin d'ouvrir le champ de recherche.

La seconde démarche consistait à utiliser des moteurs de recherche spécialisés tels que Pubmed et Science direct permettant l'accès direct aux revues scientifiques.

L'analyse des références bibliographiques de chaque article considérées comme intéressantes permettait d'élargir les connaissances sur le sujet.

La recherche d'articles récents rassemblait au fur et à mesure tous les cas décrits de déficit en POR connus à ce jour, et plus spécifiquement ceux concernant la même mutation que le patient de notre étude.

Les synonymes, de proche en proche, enrichissaient le volume des références pertinentes recueillies.

Un des points les plus importants était de recueillir, puis faire le tri des grandes références sur le sujet puis des références plus précises, notamment ciblées sur la mutation p.Gly539R.

Le premier travail était de résumer ce qui avait été recueilli et lu, de manière à pouvoir regrouper, catégoriser, comparer, et organiser les références entre elles.

La réalisation d'un tableau de tous les cas rapportés sur le sujet avait été réalisée par ordre chronologique, puis un second tableau rapportant les caractéristiques plus précises des 7 patients, dont le notre.

4/ OBSERVATION CLINIQUE

En 2012, un enfant de 17 mois était vu en consultation pour bilan hormonal dans le cadre du bilan étiologique d'un micropénis.

Dans ses antécédents personnels, il était né en 2010, au terme de 41 semaines d'aménorrhée. L'accouchement s'était déroulé par voie basse, avec une présentation eutocique. L'enfant était eutrophe à la naissance avec un poids de naissance à 2,860 kg, une taille de 49 cm et un périmètre crânien de 34 cm. L'Apgar était coté à 10/10 à 1 et 5 minutes de vie, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine.

Sur le plan alimentaire, il s'agissait d'un allaitement artificiel d'emblée.

Dans les antécédents familiaux, il était noté une consanguinité avec des parents cousins germains, d'origine marocaine. Le père était né en 1972, mesurait 1m82 et avait présenté une puberté normale. La mère était née en 1981, mesurait 1m59 et avait eu ses premières règles à l'âge de 11 ans. L'enfant était le deuxième du couple. Son frère, né en 2006, n'avait pas de problème de santé et présentait une croissance harmonieuse.

Au premier examen somatique à la maternité, l'enfant était bien réactif, avec un bon tonus axial et périphérique. Les réflexes de succion, déglutition étaient présents ainsi que les réflexes archaïques. L'examen des organes génitaux externes mettait en évidence une verge enfouie dont la taille était évaluée à 20 mm mais d'aspect grêle sans hypospadias avec un jet urinaire correct. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Il avait bénéficié à 14 jours de vie d'un caryotype 46 XY avec recherche du gène SRY positive sans anomalie chromosomique décelable. Il n'y avait pas eu de bilan hormonal initialement. Il avait ensuite bénéficié d'une surveillance clinique qui retrouvait un développement staturo-pondéral correct ainsi qu'un développement psychomoteur dans les normes.

En 2012, à l'âge de 17 mois, la taille de la verge était d'environ 3 cm mais toujours d'aspect grêle, sans cryptorchidie associée.

Un bilan hormonal avait alors été réalisé retrouvant :

- Cortisol libre urinaire à 9 µg/24h (normal). Cycle du cortisol dans la norme.
- Δ4-androstènedione à 0,6 nmol/L (N < 1 jusqu'à 5 ans)
- Testostérone à 1,6 nmol/L (N < 1)
- 17OHP élevée à 49,2 nmol/L (N < 3). Contrôle à 26 nmol/L (N < 3)
- Bilan standard avec ionogramme sanguin et numération formule sanguine normal.

- LH à 0,7 UI/mL (N 1.1-7), Follicle Stimulating Hormone (FSH) à 1,9 UI/mL (N 1.7-12)
- AMH normale à 376,4 pmol/L (N 367-631), Inhibine B à 293 pg/mL, normale.

L'échographie abdominale et surrénalienne était normale.

A 18 mois, il était adressé en consultation d'endocrinologie pédiatrique pour bilan étiologique de micropénis avec taux de 17OHP élevé.

Cliniquement, il existait un micropénis avec mesure de la verge, d'aspect grêle, à 25 x 10 mm, un testicule gauche de 1 cm en place et un testicule droit abaissable dans la bourse (Figure 1).



Figure 1 : Photographies du micropénis à 18 mois.

Biologiquement, la 17OHP était élevée (49,2 nmol/L) et l'AMH normale (52,7 ng/mL).

Le test à l'Adrénocorticotrophine hormone (ACTH) retrouvait les valeurs suivantes (Tableau 2) :

- Absence de montée du cortisol, du 11-désoxycortisol et de la 11-désoxycorticostérone
- Augmentation de la 17OHP et du 21-désoxycortisol (de 2,2 à 15,5 nmol/L).

Tableau 2 : Valeurs lors du test à l'ACTH

	$\Delta 4$ (nmol/L)	Cortisol (nmol/L)	DHEA (nmol/L)	21- Désoxycortisol (nmol/L)	17OHP (nmol/L)	Aldostérone (pmol/L)	Corticostérone (nmol/L)	11- Désoxycorticostérone (nmol/L)	11- Désoxycortisol (nmol/L)
T0	0.4	237 ACTH 131	< 1	2.2	35.3	3726	29.2	0.24	< 1.3
T60	1.4	253	2.5	15.5	56	3168	124.3	0.86	< 1.3

Le déficit en 21-hydroxylase pouvait être éliminé d'emblée car le dépistage néonatal était négatif (taux de 17OHP sur le dépistage néonatal à 10.8 nmol/L) et les garçons n'ont pas d'hypomasculinisation. De plus, la Δ 4-androstènedione et la testostérone étaient basses.

Le déficit en HSD3B2 (3 β -HSD) pouvait aussi être éliminé car tous les déficits en HSD3B2, trouvés depuis 20 ans, étaient positifs au dépistage néonatal de la 21-hydroxylase. La DHEA basse malgré une augmentation peu importante de la 17OHPreg (4,82 nmol/L) éliminait totalement ce diagnostic.

Un avis avait été demandé auprès du Professeur Morel à Lyon (Centre de référence médico-chirurgical des maladies rares du développement et de la différenciation sexuels). Les analyses biologiques avaient été contrôlées dans son laboratoire, et montraient des taux de progestérone et de 17OHP très élevés (Tableau 3).

Tableau 3 : Dosages biologiques contrôlés à 18 mois.

Δ 4	Testostérone	17OH-pregnénone	Progestérone	17OHP	DHEA
0.26 (N 0.4+/-0.22)	0.82 (N 0.28+/-0.01)	4.82	110.5	47.68 (N 6.08+/-2.39)	0.63 (N 0.9+/-0.3)
Valeurs en nmol/L					

Donc à ce stade, 2 diagnostics étaient possibles :

- Déficit combiné en 17-hydroxylase et en 17,20, lyase.
- Déficit en POR.

L'étude du gène POR codant l'enzyme NADPH cytochrome p450 oxydoréductase dans le déficit combiné en 21-hydroxylase et 17-hydroxylase avait été effectuée :

- Haplotypes :
 - **a : Mutation c.1615G >A (p.Gly539Arg) dans l'exon 12 du gène POR**
 - **b : normal***
 - **c : normal***
 - **d : Mutation c.1615G >A (p.Gly539Arg) dans l'exon 12 du gène POR**

*Normal : ce chromosome ne porte pas la mutation identifiée chez le cas index.

- **Père : a-b**
- **Mère : c-d**
- **Enfant : a-d**

Sur le plan morphologique, la radiographie du crâne retrouvait une absence de fermeture des sutures sagittales lambdoïde ou coronale qui restaient encore visibles. Il n'y avait pas de craniosténose évidente.

Les radiographies des membres supérieurs et de l'avant-bras gauche montraient l'absence d'anomalie morphologique osseuse visible au niveau du squelette sur les incidences réalisées. Il n'était pas retrouvé de synostose radio-cubitale ou radio-humérale. La corticale osseuse était respectée.

L'enfant était donc homozygote pour la mutation c.1615G>A (p.Gly539Arg) dans l'exon 12 du gène POR. Comme il était homozygote pour tous les polymorphismes étudiés, l'hypothèse d'une délétion du gène entier sur un allèle ne pouvait pas être éliminée, mais l'existence d'une consanguinité dans la famille était plutôt en faveur d'un état homozygote pour cette mutation. La mutation c.1615G>A (p.Gly539Arg) avait déjà été identifiée chez d'autres patients avec une forme assez modérée de déficit en POR.

L'étude ciblée du gène POR réalisée chez les parents montrait qu'ils étaient hétérozygotes pour la mutation p.Gly539Arg.

L'enfant était donc bien homozygote pour cette mutation.

Un traitement par injections d'Enanthate de testostérone 50 mg toutes les 2 semaines avait été instauré pendant 2 mois (soit 4 injections au total) et avait permis une augmentation de la taille de la verge (avant traitement : 25 x 10 mm, après : 50 x 15 mm).

La croissance staturo-pondérale était harmonieuse (poids de 14,2 kg, taille de 95 cm).

Il avait été alors décidé de suivre l'enfant sur le plan de sa croissance et de reprendre un avis spécialisé vers 10-11 ans afin de suivre son développement pubertaire.

Du fait de l'absence d'élévation significative du cortisol lors du test à l'ACTH, des conseils avaient été donnés aux parents afin de prévenir les médecins en cas de stress important ou d'intervention chirurgicale pour mettre en place une hormonothérapie substitutive par hydrocortisone.

En cas de projet de nouvelle grossesse, un conseil génétique avait été proposé.

5/ RESULTATS : Analyse des cas rapportés dans la littérature

L'association entre déficit en POR et micropénis est rare. Nous apportons un nouveau cas aux 110 retrouvés dans la littérature [10]. Plus précisément, nous rapportons le 7^{ème} cas de micropénis avec déficit en POR par mutation p.Gly539R.

Les caractéristiques de ces 110 cas sont résumées dans les tableaux 4 et 5, celles des 7 cas sont détaillées dans le tableau 6.

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux cas concernant la même mutation que notre patient.

Cette association a été diagnostiquée entre la naissance et 18 mois chez tous ces patients. Le caryotype était 46 XY dans tous les cas. Nous retrouvions une consanguinité des parents dans 4 cas sur 7. Il n'était pas noté de virilisation de la mère pendant la grossesse, comme cela a pu être rapporté dans d'autres cas décrits dans la littérature, de fœtus atteints de déficit en POR par d'autres mutations que celle identifiée chez ces 7 patients.

L'association avec des malformations squelettiques n'était retrouvée que dans 2 cas avec des caractéristiques faisant partie intégrante du syndrome d'Antley-Bixler (ABS) chez un patient.

Sur le plan biologique, tous les patients présentaient un taux de 17OHP élevé avant et après test de stimulation par l'ACTH. Le taux de cortisol après test de stimulation à l'ACTH était bas dans tous les cas, avec diagnostic d'insuffisance surrénalienne chez un patient ayant nécessité la mise en place d'une hormonothérapie substitutive. Dans tous les autres cas, la supplémentation par hydrocortisone était suggérée en cas de stress ou maladie intercurrente. Le taux de testostérone était bas chez tous les sujets, mais cela est peu interprétable en période néonatale. Par contre, les 3 sujets testés en période péri-pubertaire, présentaient également des taux de testostérone inférieurs à la normale en réponse au test à l'hCG, suggérant une puberté incomplète. 3 enfants avaient bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de leur anomalie génitale. 4 enfants avaient présenté une puberté incomplète ayant nécessité la mise en place d'une hormonothérapie substitutive par testostérone, malgré un démarrage pubertaire normal. Nous n'avons pas d'information sur le démarrage pubertaire des autres cas, soit par manque de données, soit parce qu'ils n'avaient pas encore atteint l'âge pubertaire (comme notre cas).

L'analyse génétique retrouvait la mutation p.Gly539R dans le gène POR chez tous les patients. 6 d'entre eux étaient homozygotes pour la mutation, comme notre patient, et un était hétérozygote, sujet présentant des anomalies squelettiques.

Il est à noter qu'il existe également 3 cas de déficit en POR par mutation p.Gly539R chez des sujets de sexe féminin 46 XX [11]. 2 d'entre elles présentaient une ambiguïté des organes génitaux à la naissance associée à des anomalies squelettiques (craniosténose, synostose radio-humérale...). La troisième s'était présentée à l'adolescence avec une aménorrhée primaire. Sur le plan biologique, les taux de 17OHP étaient élevés. Le taux de cortisol restait bas après test à l'ACTH. L'une d'entre elles avait présenté une insuffisance surrénalienne ayant entraîné 9 hospitalisations malgré la mise en place d'une hormonothérapie substitutive. Les taux de SDHEA et d'androstènedione étaient normaux. Il n'y avait pas eu de démarrage pubertaire spontané. L'une d'entre elle avait présenté des kystes ovariens (avec rupture de kyste à l'âge de 4 mois). Un traitement par hydrocortisone avait été proposé en cas de stress ou pathologie intercurrente.

Tableau 4 : Caractéristiques des cas de déficit en cytochrome p450 oxydoréductase publiés dans la littérature.

Nombre de patients	Sexe : 46XX/46XY	POR mutations	Phénotype			Référence
			Caractéristiques ABS	Anomalie génitale	Anomalie des stéroïdes	
4	2/2	7/8 ^a	3	3	4	Fück et al. (2004) [2]
3	2/1	6/6	1	2	3	Arl et al. (2004) [12]
2	1/1	4/4	2	1	2	Adachi et al. (2004) [13]
19 (32) ^b	6/10 ^c	34/38 ^a	19 (32)	12 ^c	10 ^c	Huang et al. (2005) [14]
10	6/4	19/20 ^a	9	9	10	Fukami et al. (2005) [15]
3	2/1	6/6	0	2	3	Fukami et al. (2006) [16]
7	2/5	14/14	5	2	7	Homma et al. (2006) [17]
1	1/0	1/2 ^a	1	1	1	Scott et al. (2007) [18]
4	0/4	8/8	0	4	4	Herchovitz et al. (2008) [19]
12 (35)	7/5 (19/16)	70/70	11 (28)	11 (26)		Fukami et al. (2009) [20]
4	3/1	8/8	3	3	4	Sahakitrungruang et al. (2009) [11]
1	0/1	2 ^d	0	1	1	Idkowiak et al. (2010) [21]
7	5/2	14/14	7	5	7	Idkowiak et al. (2011) [22]
2	2/0	4/4	2	2	2	Flück et al. (2011a, b, c) [23-25]
30	18/12	54/60	27	22	28	Krone et al. (2012) [26]
1	0/1	1/2	1	1	1	Sánchez-Garvin et al. (2013) [27]
1	0/1	2/2	0	1	1	Notre cas
111	57/51 ^c		91 (82%)	82 (74%)		

ABS : Antley-Bixler-Syndrome.

a : Mutation POR non identifiée sur tous les allèles

b : 19 des 32 patients avec le phénotype Antley-Bixler-Syndrome ont des mutations POR

c : Le caryotype, la description des organes génitaux et le profil des hormones stéroïdiennes ne sont pas connus pour tous les patients.

d : Ajout Mutation hétérozygote Q798E sur le gène du récepteur aux androgènes

x () : x = nouveaux cas rapportés, () = total des cas

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des cas de déficit en POR publiés dans la littérature.

Référence et numéro de patient	Taux d'hormones stéroïdes								
	Cortisol de base	Cortisol stimulation	17OHP basale	17OHP stimulation	DOC	DHEA	DHEAS	Δ4	T
<u>Flück et al. (2004) [2]</u>									
1	↓	↓	↑						↔
2	↔		↑	↑		↓		↓	
3									
4	↔	↓	↑	↑	↑			↓	↔
<u>Arlt et al. (2004) [12]</u>									
1									↔
2			↑						
3			↑				↔	↔	↔
<u>Huang et al. (2005) [14]</u>									
1	↓	↔					↔	↔	↔
2	↔		↑	↑		↓		↓	
3			↑						
4	↔		↔			↔	↔	↔	
16	↔	↓	↑						
31	↔		↑				↔	↔	↔
32	↔	↓	↑	↑			↓	↓	↓
<u>Fukami et al. (2005) [15]</u>									
1	↔	↓	↑	↑	↑	↓		↓	↓
2	↔		↑		↑	↔		↔	↔
3	↔	↓	↑	↑	↑	↓		↔	↑
4	↔	↓	↑	↑					↔
5	↔	↓	↑	↑	↑	↔		↓	↓
6	↔	↓	↑	↑	↑	↓		↔	↔
7	↔	↓	↑	↑	↔	↔		↓	↔
8	↔	↓	↑	↑					↔
9	↔	↓	↑	↑	↔	↔		↑	↔
10	↑	↔	↑		↑	↔		↑	↑
<u>Fukami et al. (2006) [16]</u>									
1	↔	↓	↑	↑	↑				↔
2	↔	↓	↑	↑	↔	↔		↑	↔
3	↔	↓	↑	↑	↔	↔		↔	↔
<u>Scott et al. (2007) [18]</u>									
1			↑	↑			↔	↑	↔
<u>Hershkovitz et al. (2008) [19]</u>									
1	↔	↓	↑	↑		↓	↔	↓	↓
2	↔	↓	↑	↑		↓	↓	↓	↓
3	↔	↓	↑	↑		↓	↔	↓	↓
4		↓	↑	↑			↓		↓

Référence et numéro de patient	Taux d'hormones stéroïdes								
	Cortisol de base	Cortisol stimulation	17OHP basale	17OHP stimulation	DOC	DHEA	DHEAS	Δ4	T
Shahakitrungruang et al. (2009) [11]									
1	↔	↓	↑	↑	↔	↔		↔	↓
2	↔	↓	↑	↑	↑			↔	↓
3	↔	↓	↑				↔	↔	
4	↓	↓	↑	↑	↑		↓		↑
Idkowiak et al. (2010) [21]									
1	↔	↓	↑	↑			↑	↔	↓
Idkowiak et al. (2011) [22]									
1	↔	↓	↑	↑			↔	↔	
2	↔	↔	↑	↑			↔	↔	
3	↓	↓	↑	↑			↓		↓
4	↔	↓	↑	↑			↓	↓	↔
5	↔	↓	↑				↓	↔	↔
6	↔	↓	↑	↑			↓	↔	↔
7	↔	↓	↑	↑			↔	↓	↔
Sánchez-Garvin et al. (2013) [27]									
1	↔	↓	↑				↔	↓	↓
Notre cas (2015)									
1	↔	↓	↑	↑	↔	↔		↔	↔

Ce tableau comprend seulement les patients pour lesquels il existe des données publiées sur les taux d'hormones.

Les chiffres en gras représentent les sujets de sexe féminin.

↔ : signifie que la valeur est dans la norme

↓ : signifie que la valeur est inférieure à la normale

↑ : signifie que la valeur est supérieure à la normale

Les cellules vides indiquent que cette valeur n'est pas signalée

Stimulation = valeur après test de stimulation par l'ACTH

T : testostérone

Tableau 6 : Détails des cas de la littérature associant micropénis et déficit en POR par mutation p.Gly539R.

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5	PATIENT 6	PATIENT 7
Age au diagnostic	Naissance	Naissance	Naissance	10 mois	Naissance	Naissance	18 mois
Age au bilan	2 semaines	16 ans	14.5 ans	15 ans	Naissance	Naissance	18 mois
Origine	IRLANDE	ISRAEL	ISRAEL	ISRAEL	ISRAEL	ESPAGNE	FRANCE
Consanguinité des parents	NC	Cousins germains	Cousins germains	Cousins germains	NON	NON	Cousins germains
Sexe	M	M	M	M	M	M	M
Caryotype	46 XY	46 XY	46XY	46 XY	46 XY	46 XY	46 XY
Anomalie génitale	Micropénis Fusion des plis labio-scrotaux	Micropénis Testicules inguinaux peu développés	Micropénis Hypospadias Scrotum bifide Cryptorchidie	Micropénis	Micropénis Verge coudée Cryptorchidie	Micropénis Hypospadias Testicules inguinaux Méat urétral au niveau du raphé médian Fusion des plis labio-scrotaux	Micropénis
Mutations POR	p.Gly539R	p.Gly539R faux-sens Homozygote	p.Gly539R faux-sens Homozygote	p.Gly539R faux-sens Homozygote	p.Gly539R faux-sens Homozygote	p.Gly539R faux-sens Hétérozygote	p.Gly539R exon 12 Homozygote
Malformations squelettiques/ABS	Hypoplasie médio-faciale Fusion des sutures lambdoïde et sagittale Synostose radio-humérale et radio-ulnaire Incurvation fémorale Arachnodactylie	NON Radiographies normales	NON Radiographies normales	NON Radiographies normales	NON Radiographies normales	Craniosténose Trigonocephalie Dysmorphie faciale	NON Radiographies normales
Pression artérielle	NC	Normale	Normale	Normale	Normale	NC	Normale
Virilisation de la mère pendant la grossesse	NC	NON	NON	NON	NON	NON	NON
BIOLOGIE							
ACTH (pmol/L)	102.8 (N)	15 (N 1-10)	8.3 (1-10)	NC	NC	70.2 (2.1+/-34.8)	484.2
CORTISOL (nmol/L)							
- Base	63.45 (bas)	193	225	218	225	295.2 (496+/-215.2)	237
- Test ACTH	455 (N)	209.6	292.4	8.16	Bas	NC	253 (N > 500)
17-OHP (nmol/L)							
- Base	NC	23 (N < 6)	16.7 (N < 6)	41.4 (<6)	Elevé	98.6 (0.42-27.06)	47.68 (6.08+/-2.39)
- Test ACTH	NC	49	58	46.5	Elevé	NC	56 (N < 30)
ANDROSTENEDIONE (nmol/L)	NC	NC	1.12 (1.5-2.3)	NC	NC	0.003 (7.8-+/4.2)	1.1 (N < 1)
SDHEA (µg/dL)	100	95 (80-560)	72 (80-560)	90 (80-560)	Bas	0.16 (0.30+/-0.13)	0.03 (N < 0.03)
TESTOSTERONE (nmol/L)	1.8	1.8 (naissance) 3.47 (N 8.5-41.6)	2.9 (naissance) 3.8 (8.5-41.6)	6.94 (8.5-41.6)	0.7	13.3 (8.3+/-3.6)	0.82 (0.28+/-0.01)

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5	PATIENT 6	PATIENT 7
FSH (UI/L)	NC	4.8	19	8	NC	0.31 (1.22-5.19)	1.9 (N 1.1-12)
LH (UI/L)	NC	6.6	2.4	11	NC	< 0.1 (4.85-10.02)	0.7 (N 1.1-7)
Ionogramme sanguin	NC	Normal	Normal	Normal	Normal	Hyperkaliémie	Normale
Traitement médical	NC	HC si stress	HC si stress	HC si stress	HC si stress	HC/FC	HC si stress
Traitement chirurgical	NC	NC	Cure d'hypospadias Orchidectomie gauche (torsions répétées)	NC	Génitoplastie Reconstruction de l'urètre Transposition scrotale	Orchidopexie bilatérale Urétroplastie péno- scrotale	NON
Puberté Traitement	NC	Incomplète Testostérone	Incomplète Testostérone	Incomplète Testostérone	Incomplète Testostérone	NC	NC
Premier Référence auteur, année,	Huang, 2005, [14]	Hershkovitz, 2008, [19]	Hershkovitz, 2008, [19,28]	Hershkovitz, 2008, [19]	Hershkovitz, 2008, [19]	Hershkovitz, 2008, [19]	Sánchez-Garvin, 2013, [27] Notre cas, 2015

NC : non communiqué
 HC : Hydrocortisone
 FC : Fludrocortisone
 ABS : Antley-Bixler syndrome

6/ DISCUSSION

6.1/ Dépistage et diagnostic du micropénis : recommandations actuelles

6.1.1/ Diagnostic

Le micropénis constitue un motif fréquent de consultation en période néonatale, dans l'enfance et à l'adolescence. Son incidence serait de 1,5/10 000 nouveau-nés de sexe masculin [1,29].

La prise en charge du micropénis reste encore insuffisante alors que des solutions thérapeutiques existent, ce qui est d'autant plus regrettable que le retentissement psychologique chez l'enfant et surtout chez l'adolescent est parfois dramatique [1,3].

Il est vraisemblable que la pollution chimique environnementale, à travers les perturbateurs endocriniens, participe à l'augmentation actuelle de la fréquence du micropénis [3].

Il peut être indépendant ou signe clinique partie intégrante d'un syndrome.

Le micropénis se définit comme une hypoplasie congénitale de la verge, une insuffisance de développement mais de configuration anatomique normale.

L'examen clinique doit éliminer dans un premier temps une verge enfouie dans le tissu adipeux, enlisée ou une verge coudée.

Un examen complet doit être pratiqué (courbe de croissance, examen génital, examen général...), une cryptorchidie doit être recherchée, ainsi qu'un défaut d'implantation du scrotum au-dessus de la verge. Le micropénis exclut la présence d'un hypospade, l'urètre doit être en place.

L'évaluation de la longueur de la verge s'effectue chez un enfant allongé en décubitus dorsal.

La verge est saisie entre le pouce et l'index de l'examineur. La méthode traditionnelle utilise une règle ou un étrier pour mesurer la longueur de la verge (Figure 2) [29,31].

La mesure se fait sur la face dorsale, de la racine au niveau du pubis, à l'extrémité du gland, en légère traction, sans érection [31]. Dans le cas d'une verge enfouie, il convient d'effectuer une pression sur le tissu adipeux sus-pubien afin de mesurer la longueur dès la racine.



Figure 2 : Technique de mesure de la longueur de la verge [29].

Un autre type d'approche consiste à mesurer la longueur de la verge à l'aide d'une seringue jetable de 10 mL (Figure 3) [29].



Figure 3 : Seringue jetable de 10 mL pour la mesure de la longueur de la verge [27].

La mesure doit être comparée aux valeurs des tables de référence, telle la courbe de Schonfeld (Schéma 4 et tableau 7).

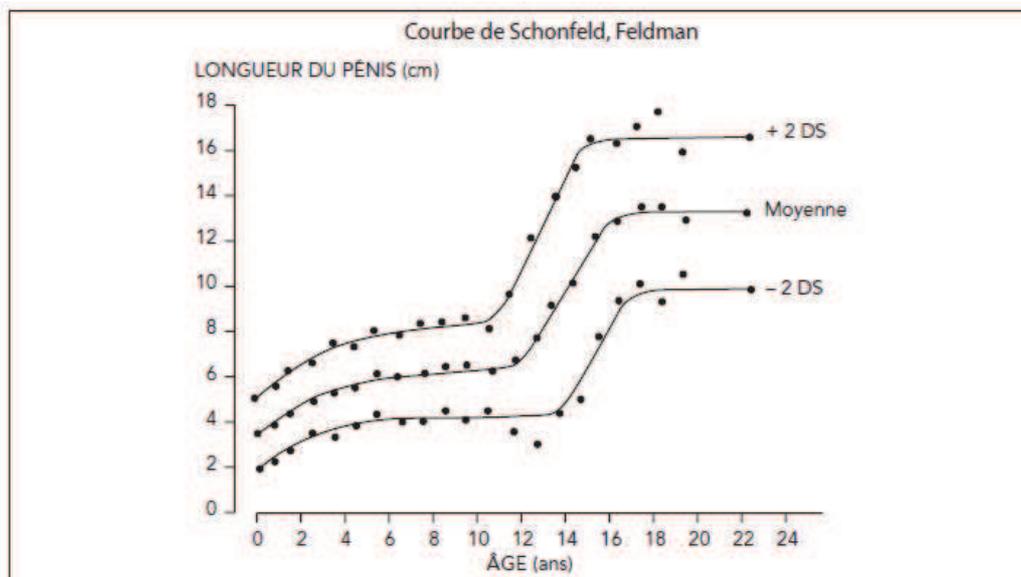


Schéma 4 : Tailles normales de la verge selon W.A Schonfeld [1].

Tableau 7 : Longueur normale de la verge chez les sujets masculins [31].

Age	Mean	Mean -2.5 SD
Newborn: 30 wk	2.5 ± 0.4	1.5
Newborn: 34 wk	3.0 ± 0.4	2.0
Newborn: term	3.2 ± 0.4	2.5-2.4
0-5 mo	3.9 ± 0.8	1.9
6-12 mo	4.3 ± 0.8	2.3
1-2 y	4.7 ± 0.8	2.6
2-3 y	5.1 ± 0.9	2.9
3-4 y	5.5 ± 0.9	3.3
4-5 y	5.7 ± 0.9	3.5
5-6 y	6.0 ± 0.9	3.8
6-7 y	6.1 ± 0.9	3.9
7-8 y	6.2 ± 1.0	3.7
8-9 y	6.3 ± 1.0	3.8
9-10 y	6.3 ± 1.0	3.8
10-11 y	6.4 ± 1.1	3.7
Adult	13.3 ± 1.6	9.3

This table was published in Endocrinology, Custer, J., & Rau, R., The Harriet Lane handbook, 18th ed., 269-300, Copyright Elsevier (2009).

Le diagnostic de micropénis est évoqué si la longueur de la verge est inférieure ou égale à 2,5 déviations standard de la moyenne pour l'âge. Des courbes en fonction de l'ethnie ont été établies. Cheng et al. ont démontré que la longueur et le diamètre moyen du pénis, sont légèrement mais significativement plus faibles chez les nouveau-nés d'origine chinoise que chez ceux d'origine caucasienne ou indienne [32].

Schématiquement, à la naissance, un micropénis correspond à une longueur de verge inférieure à 2,5 cm, entre 6 et 12 ans inférieure à 4 cm, et à la puberté inférieure à 9 cm.

La longueur moyenne de la verge des nouveau-nés à terme est de 3,2 +/- 0,4 cm, et son diamètre de 1,1 +/- 0,2 cm [1].

Pour les enfants prématurés, la formule suivante permet d'évaluer la longueur : longueur du pénis attendu (cm) = 2,27 + 0,16 x (âge gestationnel en semaines) [31].

6.1.2/ Etiologies [1,3,29,33]

Causes endocriniennes (30-40%)

- **Hypogonadisme hypogonadotrope**
 - o Isolé (syndrome de Kallman)
 - o Associé à un syndrome malformatif
- **Déficit somatotrope**
 - o Isolé
 - o Associé (déficit hypophysaire multiple)

- **Dysgénésie testiculaire**
 - Régression testiculaire, testicules évanescents
- **Troubles de la synthèse de testostérone**
 - Anomalies du récepteur de la LH
 - Déficits enzymatiques de la stéroïdogénèse
 - Déficit en GH/IGF1
- **Résistance aux androgènes**
 - Déficits en 5 α -réductase
 - Déficit partiel en récepteur des androgènes

Causes génétiques (10%)

- **Syndromes poly-malformatifs**
 - Syndrome de Noonan
 - Syndrome de Laurence Moon, Prader Willi, Bardet Biedl
- **Anomalies chromosomiques**
 - Syndrome de Klinefelter
 - Syndrome de Down
 - Trisomie 21
 - Triploïdies

Causes idiopathiques

- **Rôle des perturbateurs endocriniens environnementaux [3]**

Dans 50% des cas, l'étiologie du micropénis isolé reste méconnue.

Concernant les micropénis considérés comme « idiopathiques », il est hautement probable que les perturbateurs endocriniens environnementaux jouent un rôle prépondérant.

L'association d'un micropénis à un hypospade, et/ou à une cryptorchidie, est évocatrice d'une anomalie de la différenciation sexuelle XY dont il est fondamental d'identifier la cause.

6.1.3/ Dosages hormonaux [1,3,29,31]

A l'état basal

- Dosage de la testostérone et des gonadotrophines hypophysaires LH, FSH chez les enfants âgés de 0 à 6 mois et de plus de 14 ans.

Pendant l'enfance, seules les sécrétions Sertoliennes du testicule sont mesurables, la testostérone et les gonadotrophines sont physiologiquement basses.

- Le dosage de l'AMH est de plus en plus utilisé permettant de s'orienter vers une anomalie de la détermination testiculaire en cas de valeur basse.
- Inhibine B à interpréter en fonction de l'âge.

La production de LH et de testostérone reflète la fonction Leydigienne du testicule, la FSH, l'AMH et l'inhibine B évaluent la fonction Sertolienne.

- Ionogramme sanguin avec glycémie
- Tétra-iodothyronine libre (T4L)

En période néonatale, le premier diagnostic à évoquer est celui d'hypopituitarisme congénital. Les déficits des autres axes hypothalamo-hypophysaires et notamment somatotrope et corticotrope peuvent entraîner un ictère prolongé. Le dosage de la glycémie doit être réalisé, ainsi que le dosage de T4L (la Thyroid-stimulating hormone (TSH) étant basse, normale ou haute dans ce cadre là).

- Exploration des autres axes hypothalamo-hypophysaires : ACTH, cortisol, prolactine, Insuline-like Growth factor (IGF1).
- Dihydrotestostérone
- Précurseurs de la testostérone : $\Delta 4$ -Androstènedione, DHEA, 17 OHP à la recherche de défaut d'enzymes interagissant avec la synthèse de testostérone.

Tests de stimulation

Dosage de la testostérone après stimulation par l'hCG (1500 UI 1 jour/2 x 7 ou 1000 UI par jour x 3), particulièrement informatif en période néonatale et péri-pubertaire, pour apprécier l'activité leydigienne. En fin de test, l'augmentation de la longueur de la verge traduit une réceptivité normale aux androgènes [3]. Un taux de testostérone inférieur à 300 ng/dL après stimulation doit faire évoquer une dysgénésie gonadique. Si les niveaux de LH et FSH sont élevés, et qu'il n'y a pas d'augmentation du taux de testostérone après stimulation, l'insuffisance ou l'absence de testicules doit être évoquée. Cependant, certains auteurs mettent en avant l'évaluation de la fonction testiculaire par les concentrations plasmatiques d'inhibine

B, d'AMH et de testostérone (dans les premiers mois de vie) et ne recommandent pas la réalisation du test à l'hCG [34].

Dans certains cas, un test de sensibilité aux androgènes est nécessaire (Enanthate de testostérone 100 mg/m² /15 jours x 3).

Dans le cadre du diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope, l'évaluation de la sécrétion des gonadotrophines par un test de stimulation par la Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) peut être réalisé, et lorsqu'elle est effondrée, signe le diagnostic [31].

La mini-puberté

La mini-puberté est une période de choix pour l'exploration du micropénis.

En effet, quelques minutes après la naissance, un bref pic de LH est repérable chez les nouveau-nés de sexe masculin. Il est suivi par un pic de testostérone qui durera environ 36 heures. Après la section du cordon ombilical, les stéroïdes dérivés du placenta chutent, et effondrent les concentrations de GnRH, de gonadotrophines et de testostérone. Ce phénomène va durer 4 à 6 mois, et est appelé mini-puberté (Schéma 5).

Tout micropénis, considéré comme idiopathique, doit faire l'objet d'un interrogatoire rigoureux à la recherche de facteurs de risque pendant la vie foetale (rôle des perturbateurs endocriniens) [1].

Tableau 8 : Résultats de l'exploration endocrinienne en fonction des différentes étiologies et du statut pubertaire [3].

	FSH, LH basales	T de base	T après hCG
Prépuberté			
Hypogonadisme hypogonadotrope	↓	N basse	Retardée
Dysgénésie testiculaire	N ↑	N basse	Insuffisante
IPA	N	N	N
Idiopathique	N	N	N
Puberté			
Hypogonadisme hypogonadotrope	↓	↓	Retardée
Dysgénésie testiculaire	↑	↓	Insuffisance
IPA	↑	↑	Inutile
Idiopathique	N	N	N

T : testostérone ; IPA : Insensibilité Partielle aux Androgènes

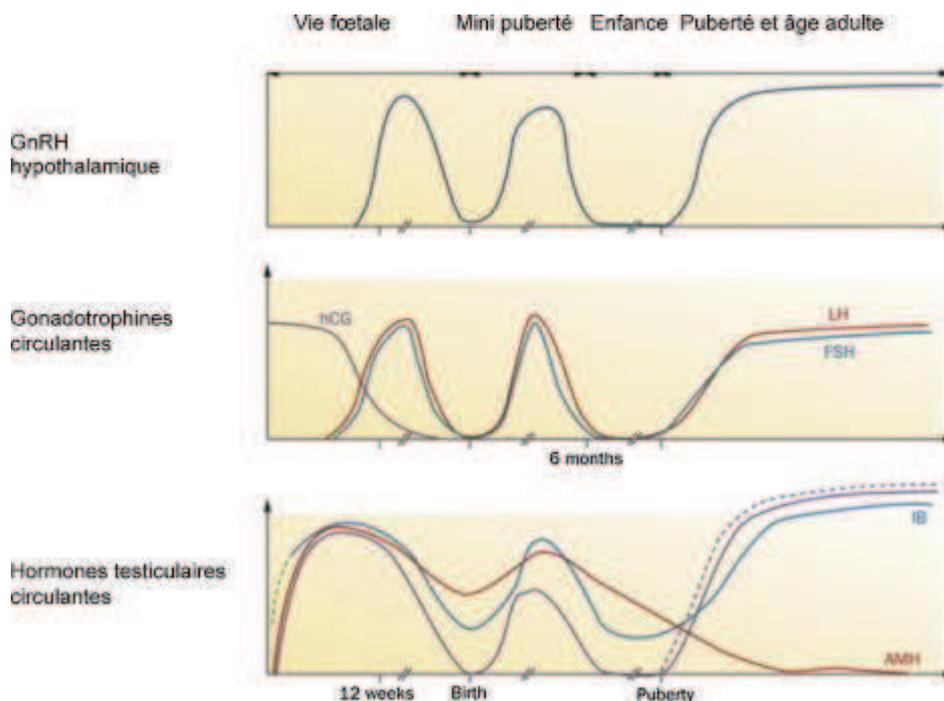


Schéma5 : Axe gonadotrope et fonction testiculaire au cours de la vie [1].

6.1.4/ Explorations radiologiques

L'échographie pelvienne et testiculaire permet d'apprécier la constitution des organes génitaux internes.

L'Imagerie par Résonance Magnétique hypothalamo-hypophysaire permet de rechercher une anomalie centrale (interruption de tige pituitaire, post-hypophyse ectopique...).

6.1.5/ Analyse génétique

Les indications du caryotype en cas de micropénis sont les suivantes :

- Présence d'un syndrome dysmorphique
- Bifidité scrotale
- Ectopie testiculaire

6.1.6/ Stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement est d'éviter les dysmorphophobies, d'assurer une vie sexuelle normale et des mictions normales.

Les indications et le traitement médicamenteux sont basés sur les recommandations de 2011 de la Société Française d'Endocrinologie pédiatrique [3].

Le traitement médicamenteux du micropénis repose sur l'administration de testostérone.

L'objectif est de mimer la sécrétion physiologique de la testostérone en fonction de l'âge.

Modalités thérapeutiques

- **La Dihydrotestostérone percutanée** : rarement conseillé
 - Une application 3 fois par jour pendant 5 semaines [29]
 - Posologie : 0.3 mg/kg

L'avantage est qu'il s'agit d'un traitement peu invasif.

Cependant, les applications locales sont peu quantifiables, manquent de reproductibilité, et nous pouvons nous poser la question des difficultés psychologiques de la relation mère-enfant quant à l'application de ce type de traitement.

- **La Testostérone intramusculaire** :
 - Enanthate de testostérone
 - Posologie de 100 mg/m² : une injection par mois, pendant trois mois [3].
 - Ou 3 injections de 50 mg ou 62,5 mg : 1 injection toutes les 2 à 4 semaines pendant 3 mois [1].
 - Ou 1 injection de 25 mg toutes les 3 semaines pendant 3 mois [33].
 - Initiation du traitement dès les premiers mois de vie.

L'administration de gonadotrophines recombinantes en sous-cutané peut être discutée si le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope est confirmé [8].

- **Traitement chirurgical** : élongation de la verge (exceptionnel chez l'enfant) [3].

Indications thérapeutiques :

- Chez le nourrisson :

La testostérone intramusculaire est efficace. Françoise Paris, comme de nombreux auteurs, préconise un traitement avant l'âge de 2 ans [3].

Plusieurs études ont montré que le traitement par testostérone a un effet positif sur la croissance du pénis pendant l'enfance. En effet, il y a une diminution des récepteurs aux androgènes à l'âge adulte, le traitement précoce permet donc d'augmenter la concentration de ces récepteurs [29,31].

Paris et al. proposent, en cas de réalisation de test à l'hCG, avec une réponse inférieure à 3 ng/ml, sans modification de longueur de la verge, de réaliser trois injections d'Enanthate de testostérone, 50 mg toutes les deux semaines.

Si la longueur de la verge ne se normalise pas (> 3 cm), il y a lieu de répéter une fois le traitement [3].

Si le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope est confirmé, un traitement par les gonadotrophines recombinantes en sous-cutané peut être discuté. La DHT locale, en gel, est efficace.

- Pendant l'enfance

Durant cette période, la testostérone de base est ininterprétable, le test à l'hCG est peu informatif et la réponse de la verge aux androgènes moins marquée qu'en période néonatale ou péri-pubertaire. L'androgénothérapie est donc plus difficile à mettre en route. Toutefois, un micropénis sévère mal toléré doit être traité par testostérone intramusculaire.

- En période péri-pubertaire

Le traitement s'impose car la puberté achevée, l'androgénothérapie devient inefficace sur la taille de la verge. A cet âge, l'injection de 100 mg/m²/mois d'énanthate de testostérone à trois reprises est habituellement efficace.

Durant le traitement, la surveillance de l'évolution de la maturation osseuse et de la croissance est primordiale car celui-ci peut entraîner une accélération de la croissance et une avance transitoire de l'âge osseux.

6.2/ Le déficit en cytochrome p450 oxydoréductase

6.2.1/ Physiopathologie du déficit en POR

La protéine cytochrome p450 oxydoréductase permet le transport d'électrons du NADPH aux cytochromes p450 microsomaux, y compris les 3 enzymes de la stéroïdogénèse p450c17 (17-hydroxylase, 17,20 lyase, gène CYP17), p450c21 (21-hydroxylase, gène CYP21) et p450aro (aromatase, gène CYP19) (Schéma 6) [2,9,14,18]. Elle fonctionne également avec 2 enzymes p450 participant à la biosynthèse du cholestérol : la squalène époxidase et la lanostérol 14- α -déméthylase (gène CYP51), qui intervient dans l'une des 19 étapes de la biosynthèse du cholestérol avec les cytochromes p450 d'origine microsomale impliqués dans la biosynthèse des stéroïdes [26].

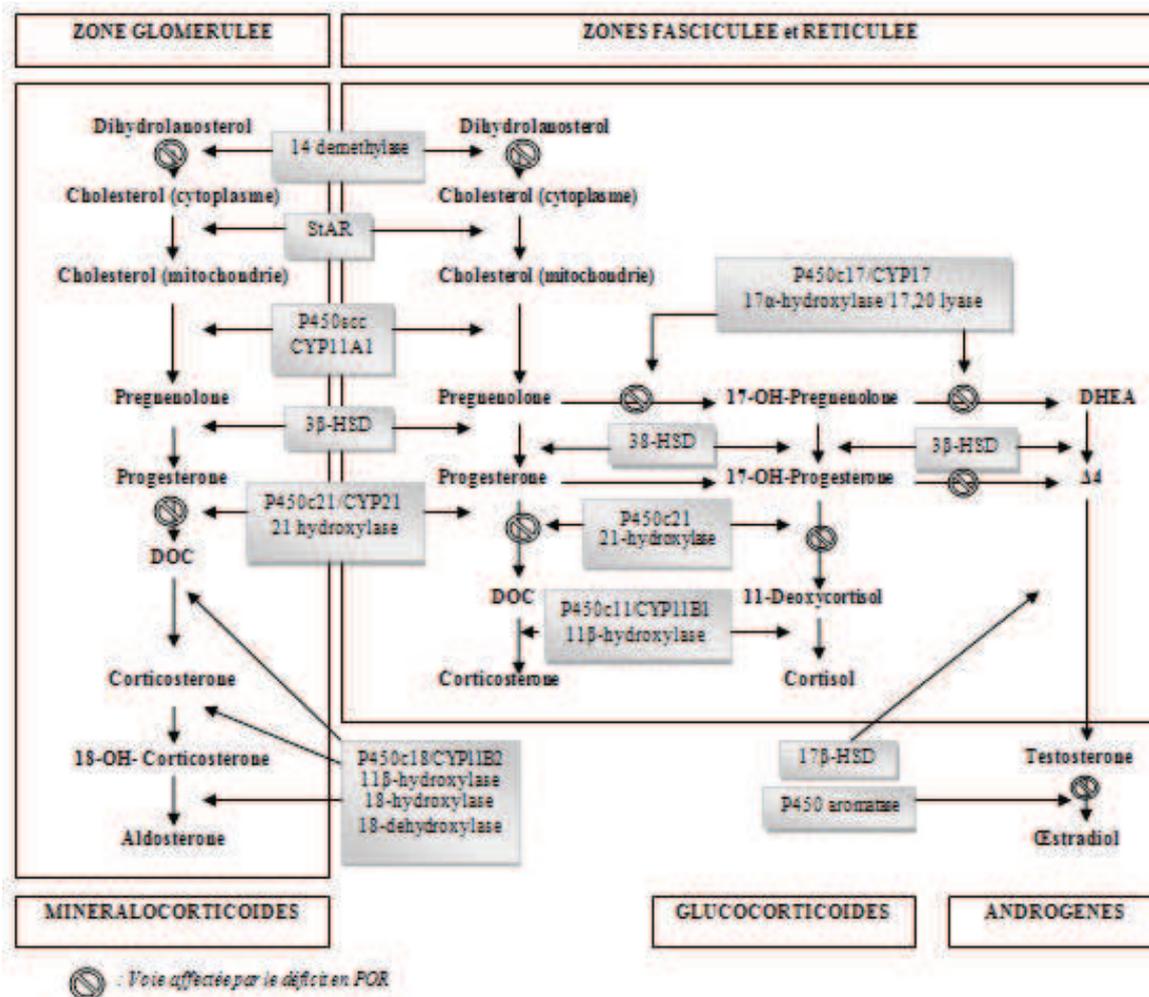


Schéma 6 : Biosynthèse des hormones surrénaliennes. Voies affectées par le déficit en POR.

- **Chez le garçon :**

Dans le déficit en POR, l'activité 17,20-lyase des cytochromes p450c17 ne convertit pas efficacement la 17OHP en androstènedione. La 17OHP s'accumule lorsque l'activité en 21-hydroxylase est altérée. L'activité 17,20-lyase du cytochrome p450c17 est plus sensible aux perturbations de transfert d'électrons que ne l'est l'activité 17-hydroxylase, de sorte que les synthèses de DHEA, d'androstènedione, et de testostérone sont affectées.

Il existe donc une sous-virilisation du nouveau-né 46 XY pouvant aller du micropénis à un hypospade périnéo-scrotal sévère [35]. Le profil biologique évoque un déficit isolé en 17,20 lyase, avec une réduction de la production d'androgènes.

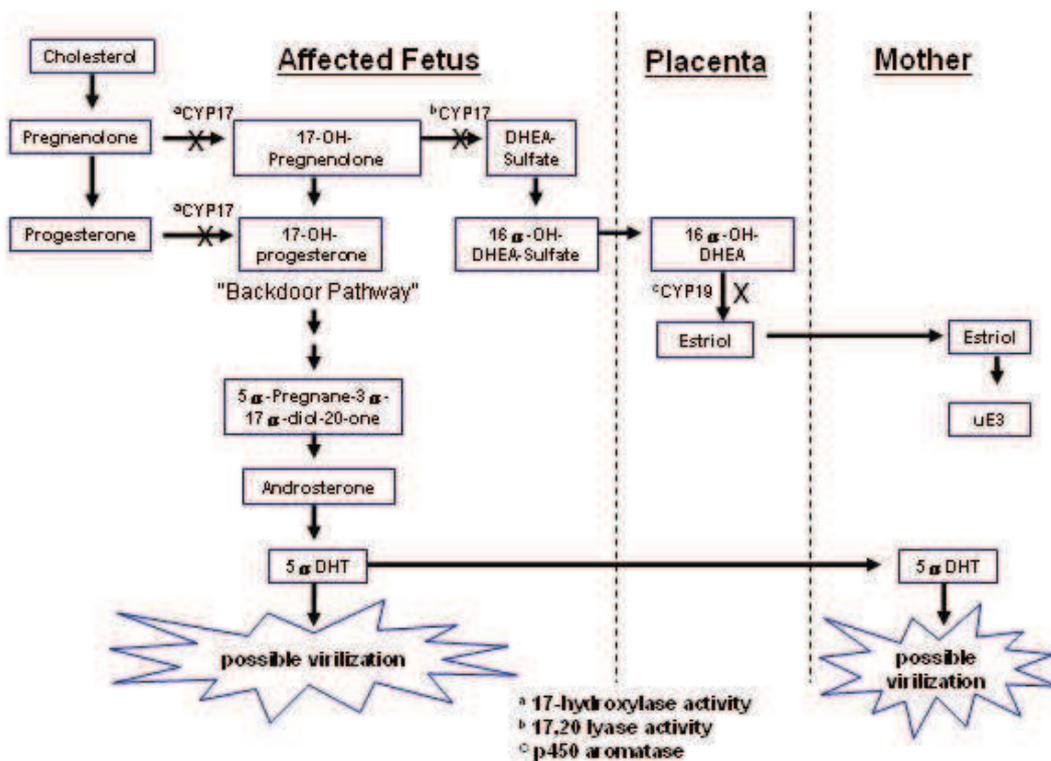


Schéma 7 : Anomalies de la biosynthèse des hormones surrénaliennes lors du déficit en POR pendant la grossesse [36].

- **Chez la fille :**

Le déficit en POR altère l'activité de la p450 aromatase qui convertit les précurseurs fœtaux aux androgènes en œstrogènes.

L'atteinte conjointe de la 21-hydroxylase et de l'aromatase virilise le fœtus féminin. La diminution de l'activité aromatase placentaire entraîne une diminution de la synthèse des œstrogènes, en particulier l'oestriol, et donc conduit à une hyperproduction d'androgènes qui

va viriliser le fœtus féminin, mais aussi la mère pendant la grossesse. Comme les métabolites urinaires du précurseur de l'oestriol (16 α -hydroxyandrostérone), ne sont pas augmentés chez les mères pendant la grossesse, il est suggéré l'existence d'une voie parallèle (« backdoor ») permettant à la 17OHP de donner la 5-DHT utilisant les enzymes 5 α -réductase de type 1 et la 3 β -HSD (Schéma 7).

Il a été suggéré que des niveaux élevés de 17OHP dans le déficit en POR fournissaient les substrats pour cette voie [35].

6.2.2/ Diagnostic clinique

Le gène POR, codant pour le cytochrome p450 oxydoréductase, se trouve sur le chromosome 7q11.2. La transmission est autosomique récessive.

La prévalence est inconnue. L'incidence annuelle, difficile à évaluer, s'élève à 1/100 000 - 200 000 naissances vivantes. Des mutations dans le gène POR peuvent entraîner une activité enzymatique partielle du cytochrome p450 et conduire à des manifestations cliniques subtiles.

Peterson et al. ont décrit le premier cas de déficit partiel et combiné en 21-hydroxylase, 17 α -hydroxylase et 17,20 lyase. Aucune mutation des gènes CYP21 et CYP17 n'a été retrouvée. Depuis, une centaine de patients ont été décrits avec une diminution d'hydroxylation des stéroïdes due à une atteinte d'un facteur intervenant dans la chaîne de transport des électrons des cytochromes p450 microsomaux.

La première description de mutations POR a été décrite par Flück et al. en 2004 [2]. En effet, les mutations du gène POR chez la souris provoquent une létalité embryonnaire ce qui suggérait que les mutations dans le gène POR n'étaient pas viables [14]. Flück et al. ont suggéré qu'une activité résiduelle de POR devait être présente chez les patients atteints.

Les patients présentant des mutations sévères peuvent avoir des malformations squelettiques [23,26]. Ceci s'explique par le fait que POR coopère avec tous les cytochromes p450 microsomaux, incluant non seulement les enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse mais aussi celles impliquées dans le développement des os, la biosynthèse du cholestérol, et le métabolisme de certains médicaments.

Le déficit en POR doit être évoqué devant [36,37] :

- Un déficit en 21-hydroxylase atypique chez un nourrisson 46XX (nouveau-né présentant une virilisation des organes génitaux à la naissance, ne s'aggravant pas en post-natal). Ce déficit en 21-hydroxylase peut être révélé lors du dépistage néonatal.

Néanmoins les taux de 17OHP sous ACTH correspondent plus à une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase. Cette discordance entre l'importance de l'ambiguïté et la biologie est en faveur d'une forme non classique devant faire rechercher d'autres symptômes (virilisation de la mère lors de la grossesse, malformations surtout osseuses du syndrome d'Antley-Bixler) et évoquer ce déficit en POR.

- Une virilisation de la fille à la naissance avec virilisation de la mère pendant la grossesse (virilisation disparaissant après la naissance). Le diagnostic de déficit en aromatasase et lutéome de l'ovaire peut être évoqué.
- Une sous-virilisation d'un nouveau-né 46 XY pouvant aller du micropénis à un hypospade périnéo-scrotal sévère [35]. Mais une hétérogénéité clinique existe comme l'atteste l'existence des garçons avec des organes génitaux normaux. Le profil biologique évoque un déficit isolé en 17,20 lyase (réduction de la production d'androgènes). Lorsque le séquençage du gène CYP17 s'avère négatif, il faut rechercher une mutation du gène POR.
- A la puberté, il existe un retard pubertaire avec un faible développement mammaire. Les ovaires sont polykystiques (avec risque de rupture). Le déficit en POR peut également être diagnostiqué sur aménorrhée.
- Devant un syndrome d'Antley-Bixler. Devant ce tableau, il faut rechercher une anomalie des organes génitaux externes et faire une étude des stéroïdes lors d'un test à l'ACTH.

La forme grave de déficit en POR est le syndrome d'Antley-Bixler. Il a été décrit pour la première fois en 1975. C'est un syndrome rare caractérisé par une craniosynostose avec hypoplasie de l'étage moyen de la face, une synostose radio-humérale (ou radio-ulnaire), une brachycéphalie, une incurvation fémorale et des contractures articulaires (Figures 4 et 5) [14,36].

Plus de 60 cas ont été décrits. Les enfants atteints de ce syndrome ont un visage dysmorphique (avec un front large et bombé, un nez aplati, une hypoplasie de l'étage moyen de la face avec proptose, une atrésie des choanes, des oreilles dysplasiques) et une arachno et/ou camptodactylie. Des malformations diverses sont fréquemment associées (cardiaques,

anales, rénales ou vertébrales). Il peut exister des anomalies urogénitales avec ambiguïté sexuelle par défaut de la stéroïdogénèse. Le développement intellectuel est variable.



Figure 4 : Aspect clinique du syndrome d'Antley-Bixler avec craniosynostose et synostose radio-humérale [38].

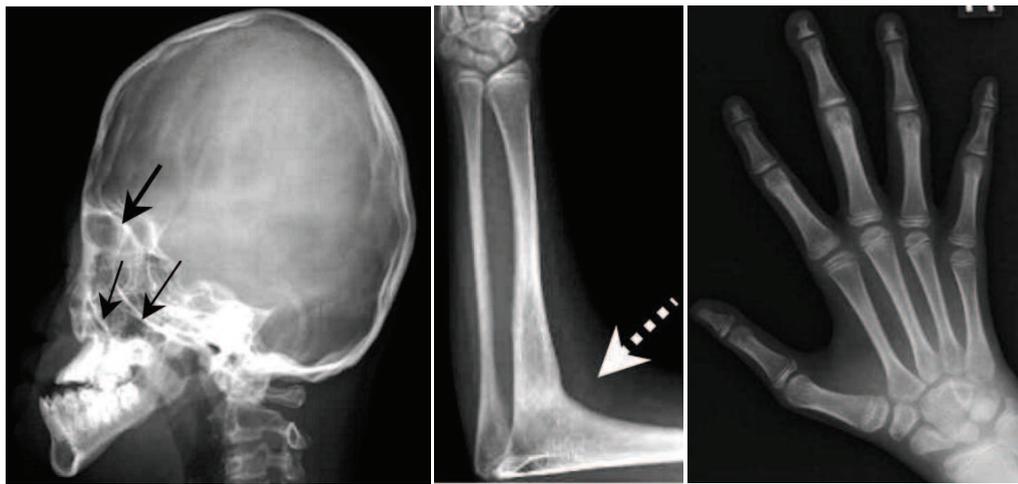


Figure 5 : Aspect radiologique du syndrome d'Antley-Bixler (craniosynostose, brachycéphalie, hypoplasie médio-faciale, synostose radio-humérale, arachnodactylie) [15].

On distingue 2 formes génétiques, l'Antley-Bixler de type 1 associé à des mutations hétérozygotes du gène FGFR2 (10q26), sans anomalie de la stéroïdogénèse, et l'Antley-Bixler de type 2 avec des troubles de la stéroïdogénèse engendrant des anomalies des organes génitaux, associé à des anomalies homozygotes du gène POR (7q11.2) [2,12,13,15, 35,38,39]. Dans ce cadre, la virilisation de la mère pendant la grossesse faisait porter le diagnostic de lutéome. Il est plus probable que ces cas reflètent l'hyperandrogénie foeto-placentaire résultant d'une diminution de l'activité p450aro qui convertit les androgènes en œstrogènes[2].

Des tableaux analogues ont été également observés après exposition in utero au fluconazole, antifongique inhibiteur de la lanostérol 14-alpha-déméthylase. Un défaut dans la biosynthèse du cholestérol peut donc causer un ABS [26].

Dans le suivi clinique, l'analyse systématique de la pression artérielle devrait être systématique, car l'hypertension artérielle est documentée dans les déficits en POR par mutation homozygote, probablement causée par un excès de désoxycorticostérone [26].

La période pubertaire et la fertilité chez les sujets atteints de déficit en POR ont été étudiées par Idkowiak et al. [22].

Le retard pubertaire peut parfois être le premier signe menant au diagnostic de déficit en POR. Idkowiak et al. ont analysé le développement pubertaire chez 7 patients atteints de déficit en POR : 5 filles et 2 garçons.

Le développement pubertaire était généralement incomplet chez les sujets de sexe féminin (4 sur 5) et le diagnostic de kystes ovariens volumineux était réalisé chez 5 filles. Le déroulement normal de la puberté était obtenu seulement après traitement combiné par œstrogènes, progestatifs, agonistes de la GnRH et glucocorticoïdes.

Chez les filles, les kystes ovariens peuvent être causés par des taux de gonadotrophines élevés mais également par une altération de la production CYP51A1. La présence de kystes ovariens semble être une atteinte commune chez les enfants atteints de troubles de la stéroïdogénèse.

L'hypogonadisme primaire est manifeste chez les garçons atteints de déficit en POR et le développement pubertaire est souvent lent et incomplet malgré un démarrage spontané.

Les 7 patients de l'étude d'Idkowiak et al. présentaient un développement pubertaire absent ou incomplet conduisant au diagnostic de déficit en POR.

Malgré l'ambiguïté sexuelle notée chez 3 patientes, et la présence de malformations squelettiques notées à la naissance chez 5 des 7 patients, il n'y avait pas eu de diagnostic posé avant la puberté.

4 des 5 patientes présentaient une aménorrhée. Les 2 garçons avaient présenté une puberté spontanée, bien que retardée et incomplète.

La production de testostérone dans le déficit en POR par les testicules semble moins altérée que le fonctionnement des ovaires ou des glandes surrénales.

Les cellules de Leydig pourraient augmenter significativement l'activité 17,20 lyase pour remédier à la production d'androgènes pendant la puberté malgré une fonction altérée de POR.

Les 3 patients avec des mutations faux-sens homozygotes ou hétérozygotes composites, avec des malformations squelettiques peu sévères avaient présenté un retard du développement pubertaire. Par contre, les 4 patients porteurs d'une mutation sévère, associée à une mutation faux-sens sur l'autre allèle, présentant des malformations squelettiques sévères, avaient présenté un léger retard pubertaire.

Fukami et al. ont précédemment rapporté que 3 garçons sur les 6 étudiés avaient eu un développement pubertaire normal, alors que les 7 filles de leur cohorte avaient un retard du développement pubertaire [20].

Sahakitrunguang et al. ont également traité du déficit en POR au moment de la puberté. Les jeunes femmes âgées de 17 et 19 ans, présentaient un développement mammaire normal, mais une aménorrhée primaire chez l'une et une absence de développement pubertaire chez l'autre [11].

En résumé, le développement pubertaire des enfants atteints de déficit en POR, est altéré. Cela nécessite généralement l'induction pubertaire médicalement. Les sujets de sexe féminin doivent être surveillés sur le plan gynécologique devant le risque de développer des kystes de l'ovaire avec risque de rupture spontanée. Les garçons peuvent avoir une puberté spontanée, mais le plus souvent incomplète.

Le défaut de synthèse des stéroïdes sexuels diminue la fertilité chez les sujets de sexe féminin et masculin. Les troubles de la stéroïdogénèse peuvent causer des troubles de la spermatogénèse et de la folliculogénèse.

Chez les sujets de sexe féminin, le faible taux d'œstrogènes inhibe la folliculogénèse et la croissance de l'endomètre. Il existe probablement une hypoplasie de l'endomètre empêchant l'implantation et une altération de la production de la glaire cervicale rendant difficile le transport des spermatozoïdes.

Chez les sujets de sexe masculin, la diminution de la production d'androgènes entraîne un arrêt de la spermatogénèse [40].

Un seul cas de grossesse chez une femme avec déficit en 17-hydroxylase, après fécondation in vitro, a été rapporté dans la littérature par Levran et al. [14].

6.2.3/ Diagnostic biologique

Sur le plan biologique, le dépistage néonatal peut être positif avec un taux modérément élevé de 17OHP, mais il ne semble pas être assez sensible pour dépister les anomalies du cholestérol.

Le bilan urinaire est réalisé par chromatographie et spectrométrie de masse.

Le diagnostic peut se faire sur les métabolites urinaires. Les métabolites urinaires de la prégnénolone et de la progestérone sont élevés comme dans les déficits en 17 et 21-hydroxylase [38]. Ce sont le pregnanediol (métabolite de la progestérone, 11-désoxycorticostérone), le pregnenediol (métabolite de la prégnénolone), la tetrahydrocortisone (métabolite du cortisol et de la cortisone), le tetrahydrocortisol (métabolite du cortisol), le 5 α THF (métabolite du cortisol).

Au niveau sanguin, le dosage des stéroïdes à l'état basal et après test de stimulation à l'ACTH doit être réalisé [26].

Il s'agit du dosage de la prégnénolone, de la progestérone, de la 17OHpreg, de la 17OHP, de la corticostérone, du 21-désoxycortisol, du cortisol de base, de la testostérone, des gonadotrophines et de l'AMH [36].

Après test de stimulation à l'ACTH, une augmentation de la 17OHP et du 21-désoxycortisol est en faveur d'une forme non classique. La DHEA et l'androstènedione sont normaux ou diminués.

Les taux d'androgènes sont bas et on note une absence de réponse de la testostérone au test à l'hCG.

Les résultats peuvent suggérer plusieurs déficits enzymatiques (21-hydroxylase, 17-hydroxylase, 17-20 lyase et aromatisation). Le déficit en POR doit être évoqué dans tous ces cas.

Les taux de 17OHP sont élevés (mais à des niveaux inférieurs à ceux observés dans le déficit en 21-hydroxylase) avant et après test de stimulation par l'ACTH [19,26].

La sécrétion basale de cortisol peut être normale, mais la plupart du temps, il n'y a pas d'élévation au test à l'ACTH [14,19,26,35].

Ainsi, l'hormonothérapie substitutive doit être fonction de la réponse du cortisol au test de stimulation par l'ACTH pour chaque patient. Plusieurs équipes recommandent la

supplémentation en hydrocortisone lors des situations de stress ou de maladies intercurrentes [19,22].

6.2.4/ Corrélation phénotype/génotype

Sur le plan génétique, le diagnostic se fait par séquençage du gène POR. Il est constitué de 15 exons.

La mutation la plus fréquente chez les patients de race caucasienne (notamment les européens) est A287P, tandis que R457H est le plus souvent rencontré dans la population asiatique (Japonaise) [11,14,15,20,39,41,42].

Les patients atteints de la mutation R457H ont des caractéristiques squelettiques plus graves et sont souvent nés de mères virilisées pendant la grossesse, alors que les patients avec mutation A287P sont moins sévèrement touchés avec un développement génital parfois normal et une absence de virilisation de la mère pendant la grossesse [9,26].

Les patients atteints, sans ou avec malformations squelettiques légères, sont soit homozygote soit hétérozygote pour des mutations faux-sens, alors que de graves malformations sont plus souvent associées à une mutation majeure avec perte de fonction sur l'un des allèles concernés.

La mutation A503V est la plus commune des mutations retrouvée chez les patients présentant un déficit en 21-hydroxylase, elle n'a pas d'effet sur les variations phénotypiques de ces patients [43].

La mutation G539R conserve 46% de l'activité 17 α -hydroxylase, mais seulement 8% de l'activité 17,20 lyase [9,11,14,19,39,40,43].

Le degré d'altération de la stéroïdogénèse varie avec les différentes mutations.

La corrélation phénotype/génotype est encore imprécise. Dans une étude japonaise, 100% d'anomalies génitales étaient retrouvées chez les filles et 44% chez les garçons [20]. Des résultats similaires ont été apportés par Krone et al. en 2012 avec 80% d'anomalies génitales chez les sujets 46XX et 50% chez les sujets 46XY.

L'expression phénotypique paraît plus large chez les patients de race blanche que chez les sujets asiatiques. Ceci étant du à une plus grande variété de mutations dans le gène POR [26].

Bien que des personnes avec les mêmes mutations (même fratrie) puissent présenter des variations phénotypiques, certains points communs sont observés chez les personnes ayant le même génotype.

Par exemple, la capacité à synthétiser le cortisol semble corrélée avec le pourcentage restant d'activité 17-hydroxylase et 17,20 lyase et, par conséquent, le génotype [14,20]. Fukami et al. ont également constaté que les individus homozygotes pour la mutation Arg457H étaient moins sujets à l'insuffisance surrénalienne.

Les patients homozygotes pour Arg457H ont des anomalies squelettiques moins sévères [20]. A l'inverse, les patients homozygotes pour Ala284Pro ont tendance à avoir des anomalies squelettiques manifestes [2,14].

6.2.5/ Diagnostics différentiels [36]

Les diagnostics différentiels à évoquer en cas de déficit en POR sont :

- L'hyperplasie congénitale des surrénales
 - o Par déficit en 21-hydroxylase
 - o Par déficit en 3 β -HSD
 - o Par déficit en 17-hydroxylase et/ou 17,20 lyase
- Les craniosténoses syndromiques : le syndrome de Pfeiffer, le syndrome de Crouzon, le syndrome de Jackson-Weiss, le syndrome d'Apert, le syndrome de Beare-Stevenson
- La dysplasie tanatophore
- Le syndrome de Shprintzen-Goldberg
- Les dysplasies osseuses (dysplasie campomélique, dysplasie kyphomelic, syndrome de Stüve-Wiedemann)
- L'ostéogénèse imparfaite
- L'exposition anténatale au Fluconazole (tératogène)

6.2.6/ Diagnostic prénatal

La transmission est autosomique récessive.

Un individu atteint a 25% de risque d'avoir un enfant atteint, 50% d'avoir un porteur asymptomatique et 25% d'avoir un enfant sain.

Les parents d'un enfant atteint sont hétérozygotes et portent donc un allèle mutant. Les porteurs hétérozygotes sont généralement asymptomatiques.

Pour les grossesses à risque élevé, les tests de génétique moléculaire peuvent être proposés si des mutations pathogènes ont été observées dans la famille. Il s'agit d'analyser l'ADN extrait de cellules fœtales obtenues par amniocentèse (généralement effectuée entre 15 et 18

semaines d'aménorrhée), ou sur prélèvement de villosités chorales (réalisé entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée) [11,36].

Pour les grossesses à faible risque, le dosage des marqueurs sériques maternels peut être utile au diagnostic. En effet, des taux faibles voire indétectables d'oestriol ont été rapportés chez des femmes lors de la grossesse d'enfants atteints [12,36,44]. Bien que la synthèse d'oestriol basse pendant la grossesse soit présente dans d'autres pathologies, l'association avec une excrétion élevée d'épiallopregnanediol urinaire (métabolite de la prégnénolone) est en faveur du diagnostic de déficit en POR [44].

Deuxièmement, les échographies anténatales peuvent montrer des signes malformatifs du syndrome d'Antley-Bixler, dès le premier trimestre de grossesse. Il s'agit de la flexion fixe des coudes, la courbure des os, l'hypoplasie de l'étage moyen de la face, la brachycéphalie... Il convient de proposer un conseil génétique (en évoquant les risques potentiels pour les enfants atteints) pour les jeunes adultes hétérozygotes ou à risque de l'être.

Reish et al. ont analysé 20 grossesses d'enfants homozygotes ou hétérozygotes composite pour les mutations dans le gène POR et une grossesse avec un enfant hétérozygote [45].

Dans 4 des 20 grossesses (3 homozygotes et 1 hétérozygote), l'analyse prénatale de l'excrétion urinaire maternelle de métabolites stéroïdiens a été réalisée par chromatographie et spectrométrie de masse de la 11^e à la 23^e semaine d'aménorrhée. Dans cette cohorte, 6 mères sur 20 ont présenté une virilisation pendant la grossesse durant le second trimestre. 7 femmes enceintes avaient un taux bas d'œstradiol conjugué lors du diagnostic prénatal.

19 nouveau-nés sur 20 ont présenté un syndrome dysmorphique à la naissance, avec seulement 5 enfants dépistés sur les échographies anténatales. Ces 5 enfants dépistés, avaient des malformations sévères alors que les autres avaient un développement normal. Le profil stéroïdien urinaire des mères révélait une augmentation des stéroïdes d'origine fœtale (prégnénolone, androstérone, épiallopregnanediol) avec des dosages réalisés précocement vers la 12^e semaine d'aménorrhée. Dans la grossesse hétérozygote, les taux de stéroïdes étaient légèrement élevés et la sécrétion d'œstradiol normale.

En conclusion, le diagnostic prénatal de déficit en POR peut être établi via l'analyse des métabolites urinaires maternels. Les malformations visibles à l'échographie anténatale prédisent un phénotype malformatif sévère [45].

7/ CONCLUSION

Bien souvent difficile à réaliser, le diagnostic précoce d'un trouble du développement sexuel est de la plus haute importance. En effet, il est primordial de pouvoir établir une identité sexuelle afin de débiter le plus précocement possible un traitement hormonal substitutif et, si besoin, des interventions chirurgicales à visée réparatrice.

Le diagnostic clinique de déficit en POR est difficile et probablement encore sous-estimé. Seuls 110 cas sont rapportés à ce jour dans la littérature. En effet, l'évaluation néonatale ne révèle pas forcément d'anomalies évidentes, mais après diagnostic, un nouvel examen minutieux peut révéler l'existence de plusieurs malformations minimales.

Le diagnostic de déficit en POR doit être pris en compte dans l'évaluation de tout patient présentant une ambiguïté sexuelle avec une histoire maternelle de virilisation pendant la grossesse.

Nous rapportons un nouveau cas de déficit en POR, diagnostiqué 2 ans après la découverte d'un micropénis à la naissance.

Nous insistons sur l'intérêt du dosage des androgènes surrénaliens dans le cadre du diagnostic étiologique du micropénis.

Les enjeux thérapeutiques de la prise en charge du micropénis sont l'assurance d'une fonction urinaire normale, d'une vie sexuelle normale dans un contexte psychologique équilibré.

Le pronostic des patients présentant un déficit en POR dépend de la sévérité des malformations osseuses et du traitement en temps opportun, qui, le cas échéant, peut être responsable d'une insuffisance surrénalienne aiguë.

C'est pourquoi le diagnostic précoce est indispensable.

Le diagnostic prénatal prend toute sa place et le diagnostic de déficit en POR peut être établi en anténatal de façon non invasive.

8/ BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bouvatier C, Micropénis. Arch Pediatr 2014;21:665-9.
- [2] Flück CE, Tajima T, Pandey AV, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet 2004;36:228-30.
- [3] Paris F, Gaspari L, Dutertre E, et al. Micropenis : diagnosis and management. Mises au point cliniques d'endocrinologie 2011;103-8.
- [4] Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and etiology of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:221-38.
- [5] Folligan K, Bouvier R, Targe F, et al. Le développement de la surrénale humaine. Ann Endocrinol 2005;66:325-32.
- [6] Folligan K, Bouvier R, Targe F, et al. Étude histologique et moléculaire de la corticosurrénale fœtale humaine (12e-36e SD). Ann Endocrinol 2005;66:519-26.
- [7] Yumpu. Histologie des glandes endocrines. Epathologies [serial online]. [cited 2015 mars 15]. Disponible sur internet : URL: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/17124492/histologie-des-glandes-endocrines-epathologies>. Consulté le 15 mars 2015.
- [8] Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. Endocr Rev 1997;18:378-403.
- [9] Flück CE, Pandey AV. Steroidogenesis of the testis – new genes and pathways. Ann Endocrinol 2014;75:40-7.
- [10] Pandey AV, Flück CE. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases. Pharmacol Ther 2013;138:229-54.
- [11] Sahakitrungruang T, Huang N, Tee MK, et al. Clinical, genetic, and enzymatic characterization of P450 oxidoreductase deficiency in four patients. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4992-5000.
- [12] Arlt W, Walker EA, Draper N, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. Lancet 2004;363:2128-35.
- [13] Adachi M, Tachibana K, Asakura Y, et al. Compound heterozygous mutations of cytochrome P450 oxidoreductase gene (POR) in two patients with Antley-Bixler syndrome. Am J Med Genet A 2004;128:333-9.
- [14] Huang N, Pandey A, Agrawal V, et al. Diversity and Function of Mutations in P450 Oxidoreductase in Patients with Antley-Bixler Syndrome and Disordered Steroidogenesis. Am J Hum Genet 2005;76:729-49.
- [15] Fukami M, Horikawa R, Nagai T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase gene mutations and Antley-Bixler syndrome with abnormal genitalia and/or impaired

- steroidogenesis: molecular and clinical studies in 10 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:414-26.
- [16] Fukami M, Hasegawa T, Horikawa R, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in three patients initially regarded as having 21-hydroxylase deficiency and/or aromatase deficiency: diagnostic value of urine steroid hormone analysis. *Pediatr Res* 2006;59:276-80.
- [17] Homma K, Hasegawa T, Nagai T, et al. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2643-9.
- [18] Scott RR, Gomes LG, Huang N, et al. Apparent manifesting heterozygosity in P450 oxidoreductase deficiency and its effect on coexisting 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2318-22.
- [19] Hershkovitz E, Parvari R, Wudy SA, et al. Homozygous mutation G539R in the gene for P450 oxidoreductase in a family previously diagnosed as having 17,20-lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3584-8.
- [20] Fukami M, Nishimura G, Homma K, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1723-31.
- [21] Idkowiak J, Malunowicz EM, Dhir V, et al. Concomitant Mutations in the P450 Oxidoreductase and Androgen Receptor Genes Presenting with 46, XY Disordered Sex Development and Androgenization at Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3418-27.
- [22] Idkowiak J, O’Riordan S, Reisch N, et al. Pubertal presentation in seven patients with congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:453-62.
- [23] Flück CE, Mallet D, Hofer G, et al. Deletion of P399_E401 in NADPH cytochrome P450 oxidoreductase results in partial mixed oxidase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;412:572-7.
- [24] Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, et al. Why Boys Will Be Boys: Two Pathways of Fetal Testicular Androgen Biosynthesis Are Needed for Male Sexual Differentiation. *Am J Hum Genet* 2011;89:201-18.
- [25] Flück CE, Pandey AV, Dick B, et al. Characterization of Novel StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) Mutations Causing Non-Classic Lipoid Adrenal Hyperplasia. *PLoS ONE* 2011;6:1-9.
- [26] Krone N, Reisch N, Idkowiak J, et al. Genotype-Phenotype Analysis in Congenital Adrenal Hyperplasia due to P450 Oxidoreductase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;97:257-67.
- [27] Sánchez-Garvín D, Albaladejo S, Ezquieta B, et al. Disorder of sex development as a diagnostic clue in the first Spanish known newborn with P450 oxidoreductase deficiency. *BMJ Case Rep* 2013;1-3.

- [28] Biason-Lauber A, Leiberman E, Zachmann M. A single amino acid substitution in the putative redox partner-binding site of P450c17 as cause of isolated 17,20-lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3807-12.
- [29] Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:217-23.
- [30] Gaspari L, Paris F, Jandel C, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;26:3155-62.
- [31] Tsang S. When Size Matters : A Clinical Review of Pathological Micropenis. *J Pediatr Health Care* 2010;4:231-40.
- [32] Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res* 2001;55:278-81.
- [33] Wiygul J, Palmer LS. Micropenis. *ScientificWorldJournal* 2011;11:1462-9.
- [34] Brauner R. Micropénis : quand y penser et que faire ? *Real Pediatr* 2013;177:12-5.
- [35] Scott RR, Miller WL. Genetic and clinical features of p450 oxidoreductase deficiency. *Horm Res*. 2008;69:266-75.
- [36] Cragun D, Hopkin RJ. Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency. *GeneReviews* [serial online]. 1993 [cited 2015 janv 26]. Disponible sur internet : URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1419>. Consulté le 26 janv 2015.
- [37] Morel Y, Mallet D, David M. Le déficit en cytochrome oxydoréductase : une nouvelle forme d'hyperplasie congénitale des surrénales. *Endocrinol et Diab* 2009;19:2-7.
- [38] Reardon W, Smith A, Honour J, et al. Evidence for digenic inheritance in some cases of Antley-Bixler syndrome? *J Med Genet* 2000;37:26-32.
- [39] Miller WL, Huang N, Agrawal V, et al. Genetic variation in human P450 oxidoreductase. *Mol Cell Endocrinol* 2009;300:180-4.
- [40] Marsh CA, Auchus RJ. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency and isolated 17,20-lyase deficiency. *Fertil Steril* 2014;101:317-22.
- [41] Miller WL, Agrawal V, Sandee D, et al. Consequences of POR mutations and polymorphisms. *Mol Cell Endocrinol* 2011;336:174-9.
- [42] Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:181-92.
- [43] Pandey AV, Sproll P. Pharmacogenomics of human P450 oxidoreductase. *Front Pharmacol* 2014;5:1-11.
- [44] Shackleton C, Marcos J, Arlt W, et al. Prenatal diagnosis of P450 oxidoreductase deficiency (ORD): a disorder causing low pregnancy estriol, maternal and fetal

virilization, and the Antley-Bixler syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* 2004;129:105-12.

- [45] Reisch N, Idkowiak J, Hughes BA, et al. Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by P450 Oxidoreductase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:528-36.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Schéma 1 : Embryologie de la différenciation sexuelle des organes génitaux internes.....	12
Schéma 2 : Histologie et stéroïdogénèse de la glande surrénale.....	14
Schéma 3 : Biosynthèse des hormones surrénaliennes.	19
Schéma 4 : Tailles normales de la verge selon W.A Schonfeld.....	33
Schéma 5 : Axe gonadotrope et fonction testiculaire au cours de la vie.....	38
Schéma 6 : Biosynthèse des hormones surrénaliennes. Voies affectées par le déficit en POR.	41
Schéma 7 : Anomalies de la biosynthèse des hormones surrénaliennes lors du déficit en POR pendant la grossesse.	42
Tableau 1 : Nomenclature des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne.	17
Tableau 2 : Valeurs lors du test à l'ACTH.....	23
Tableau 3 : Dosages biologiques contrôlés à 18 mois.	24
Tableau 4 : Caractéristiques des cas de déficit en cytochrome p450 oxydoréductase publiés dans la littérature.	27
Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des cas de déficit en POR publiés dans la littérature.	28
Tableau 6 : Détails des cas de la littérature associant micropénis et déficit en POR par mutation p.Gly539R.	30
Tableau 7 : Longueur normale de la verge chez les sujets masculins.....	34
Tableau 8 : Résultats de l'exploration endocrinienne en fonction des différentes étiologies et du statut pubertaire.	37
Figure 1 : Photographies du micropénis à 18 mois.	23
Figure 2 : Technique de mesure de la longueur de la verge.....	33
Figure 3 : Seringue jetable de 10 mL pour la mesure de la longueur de la verge.....	33
Figure 4 : Aspect clinique du syndrome d'Antley-Bixler avec craniosynostose et synostose radio-humérale.	45
Figure 5 : Aspect radiologique du syndrome d'Antley-Bixler (craniosynostose, brachycéphalie, hypoplasie médio-faciale, synostose radio-humérale, arachnodactylie).....	45

Micropénis et déficit en cytochrome p450 oxydoréductase.

Etude d'un nouveau cas et revue de la littérature.

RESUME

L'association entre micropénis et déficit en cytochrome p450 oxydoréductase est rare : seuls 110 cas sont rapportés dans la littérature. Nous discutons des difficultés du diagnostic, liées à la variabilité du phénotype, en présentant un nouveau cas et en faisant une revue de la littérature. La présentation peut aller du micropénis au syndrome d'Antley-Bixler avec des malformations squelettiques.

Nous décrivons un cas de déficit en cytochrome p450 oxydoréductase chez un garçon de 18 mois, présentant un micropénis. Les testicules étaient palpables. Le caryotype était 46XY. Les bilans biologiques montraient un taux de 17OH-progesterone élevé et des taux d'androgènes bas. Les taux d'inhibine B et d'AMH étaient normaux. Le test à l'ACTH retrouvait une réponse insuffisante du cortisol. L'analyse génétique indiquait une mutation hétérozygote p.Gly539Arg dans le gène POR. Il ne présentait pas de malformations clinique ou radiologique osseuses. Il avait bénéficié d'un traitement par Enanthate de testostérone à l'âge de 2 ans avec une croissance de la verge satisfaisante.

Le cytochrome p450 oxydoréductase permet le transport d'électrons du NADPH aux cytochromes p450 microsomaux, y compris les 3 enzymes de la stéroïdogénèse. Son déficit peut entraîner une virilisation des filles, avec virilisation de la mère pendant la grossesse, et une hypomasculinisation chez les garçons. Le risque d'insuffisance surrénalienne est présent, mais généralement une hormonothérapie substitutive en cas de stress suffit. Le diagnostic prénatal prend toute sa place dans cette affection encore sous-estimée. Nous insistons sur l'intérêt du dosage des androgènes surrénaliens dans le cadre du bilan de micropénis.

Le pronostic dépend de la sévérité des malformations osseuses et de la précocité du traitement.

Mots-clés : déficit en cytochrome p450 oxydoréductase, micropénis, hyperplasie congénitale des surrénales.



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

