

Déficit en cytochrome P450 oxydoréductase : à propos d'un cas.

Implication dans la biosynthèse des stéroïdes et enjeu de la transition endocrinologie pédiatrique-endocrinologie adulte

A.LUGAT^a (M.), Y.MOREL^b (Pr.), S.BARON^c (Dr.), B.ISIDOR^d (Dr.), R.BOUQUIN^e (Dr.), F.LEPERLIER^f (Dr.), B.CARIOU^a (Pr.), D.DRUI^a (Dr.)



INTRODUCTION

Le déficit en cytochrome P450 oxydoréductase est dû à une **mutation autosomique récessive du gène POR** et entraîne une **forme particulière d'hyperplasie congénitale des surrénales avec des déficits multiples dans la stéroïdogénèse** et des **malformations du squelette** caractéristiques du **syndrome d'Antley-Bixler (ABS)**¹. L'ABS est une affection rare comprenant de multiples malformations du squelette : craniosynostose, synostose radio-ulnaire, arachnodactylie².

Toutes les enzymes appartenant au groupe cytochrome P450 microsomial ont besoin de la protéine POR pour leur activité par transfert d'électrons (du NADPH vers le cytochrome P450), en particulier la 21-hydroxylase, la 17-hydroxylase, la 17,20-lyase, l'aromatase et la lanosterol 14 α -demethylase expliquant le rôle majeur de cette protéine dans la biosynthèse des stéroïdes¹.

OBSERVATION

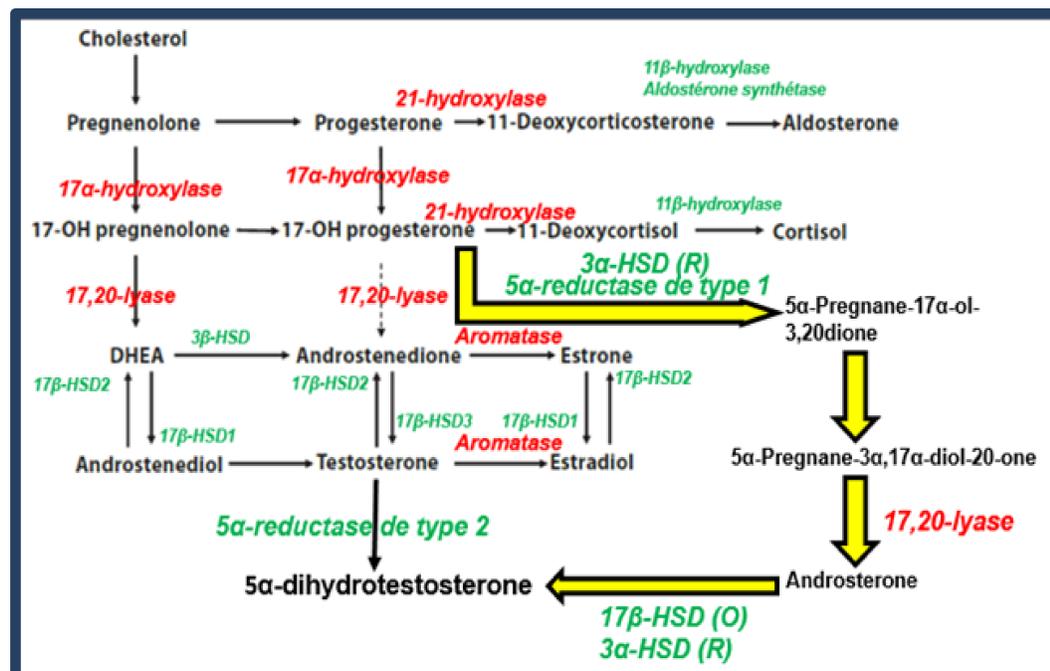
- Mlle. G, née en 1994 présentait une virilisation des organes génitaux externes nécessitant une chirurgie à quelques mois de vie associé à des malformations caractéristiques d'ABS
- 2006 : diagnostic génétique de déficit en protéine POR, test au SYNACTHENE : insuffisance corticotrope partielle (cortisol non stimulé: 104 ng/mL à T0 et 91 ng/mL à T60) → introduction d'HYDROCORTISONE en cas de stress métabolique
- 2008 : induction de la puberté par PROVAMES devant une insuffisance ovarienne partielle
- 2009 : douleurs abdominales atypiques révélant de volumineux kystes ovariens nécessitant une prise en charge chirurgicale
- Juillet 2016 : l'insuffisance surrénale est remise en doute car cortisol à 8h à 230ng/mL → traitement par HYDROCORTISONE suspendu. La question de la fertilité se pose devant une réserve ovarienne faible: AMH à 1,1 ng/mL (1,9 – 7,5 ng/mL).

DISCUSSION

Le déficit en protéine POR est particulier dans le sens où **les garçons et les filles atteints présentent un trouble de la différenciation sexuelle (TDS)**³.

Chez le garçon, le déficit en 17,20-lyase entraîne un défaut de production en testostérone par le testicule fœtal.

Chez la fille, on note une virilisation fœtale mais celle-ci ne se poursuit pas en post-natal. Une voie accessoire à la formation de dihydrotestostérone (DHT) semble être en cause. L'accumulation de 17-OHP au niveau surrénalien et ovarien conduit à une conversion en DHT, sans passer par la testostérone, par l'action d'une 5 α -réductase de type 1 dont l'expression s'arrête après la naissance⁴.



Contrairement aux autres causes d'hyperplasie congénitale des surrénales, le diagnostic ne peut pas être fait sur l'analyse du profil stéroïdien (cf variabilités du phénotype biologique selon l'activité résiduelle des différentes enzymes). Le diagnostic doit être **évoqué devant tout TDS, a fortiori si associé avec ABS**.

Les enjeux du suivi sont le **conseil génétique**, la gestion de la **transition** endocrinologie pédiatrique-endocrinologie adulte et la **préservation de la fertilité**.

Il n'y a pas de cas décrit de grossesse chez les patientes mutées pour POR. Il peut être envisagé une cryoconservation ovarienne en amont ou une stimulation avec fécondation in vitro, comme rapporté dans un cas d'hyperplasie lipidique congénitale des surrénales⁵.

Une question reste débattue : **quelles conséquences de cette mutation sur les enzymes P450 ne participant pas à la stéroïdogénèse, en particulier dans le métabolisme hépatique des médicaments ?**

Références



^a Institut du Thorax, Clinique d'Endocrinologie, CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; ^b Service de pathologies endocriniennes rénales, musculaires et mucoviscidose, Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon, Lyon, FRANCE ; ^c Unité d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Clinique Médicale Pédiatrique Pôle endocrinologie-diabétologie, CHU de Nantes, Hôpital femme-enfant-adolescent, Nantes, FRANCE ; ^d Unité de Génétique clinique Service de génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; ^e Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Nantes, Hôpital femme-enfant-adolescent, Nantes, FRANCE ; ^f Service d'assistance médicale à la procréation, CHU de Nantes, Hôpital femme-enfant-adolescent, Nantes, FRANCE