

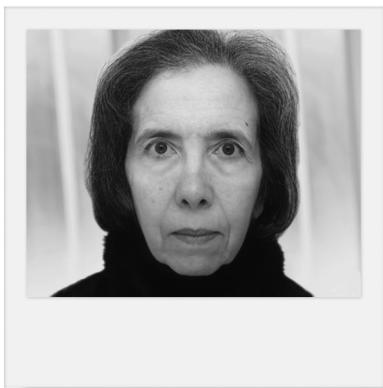
LE DOSSIER

Anomalies fréquentes des OGE du garçon

Micropénis : quand y penser et que faire ?

RÉSUMÉ : Un micropénis est défini par une verge de petite taille (moins de 2,5 cm chez un nouveau-né à terme) dont la morphologie est normale. Il est le signe d'une insuffisance de sécrétion ou d'action de la testostérone in utero entre la fin du premier trimestre et la naissance. Les étiologies du micropénis se répartissent en insuffisance hypophysaire, insuffisance testiculaire, ou insensibilité partielle aux androgènes. Dans un tiers des cas, aucune étiologie n'est retrouvée.

Le micropénis peut être le signe d'une insuffisance hypophysaire multiple, incluant l'hormone de croissance et l'adrénocorticotrophine (ACTH), qui nécessite un traitement substitutif urgent. Un traitement par la testostérone permet en règle générale de normaliser les dimensions de la verge.



→ R. BRAUNER

Université Paris Descartes,
Sorbonne Paris Cité,
Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

Le micropénis est défini par une verge de petite taille, mais dont l'anatomie et la morphologie sont normales : l'urètre est masculin normal, le méat urétral est en position normale à l'extrémité du gland. Le scrotum est de forme normale. Cette définition exclut l'hypospadias. L'agénésie de la verge est exceptionnelle.

La taille moyenne normale de la verge est de 2,5 cm à 30 semaines d'aménorrhée (SA), 3,5 cm à terme, 4,3 cm à un an et 6,4 cm à 11 ans [1, 2]. Elle augmente à la puberté jusqu'à une longueur adulte moyenne de 12,4 cm. Le micropénis est défini par une longueur de verge 2,5 déviations standard (DS) en dessous de la norme. Ainsi, une verge de moins de 2,5 cm chez un nouveau-né à terme correspond à un micropénis. Le micropénis pouvant être le signe d'une insuffisance hypophysaire congénitale multiple qui nécessite un traitement substitutif urgent, la longueur de la verge doit alerter le clinicien lorsqu'elle est inférieure à 3 cm.

La verge doit être mesurée dans de bonnes conditions : avec une règle rigide, ce qui permet de déprimer la graisse de

la région prépubienne, sur sa face dorsale, de sa racine à son extrémité, en la maintenant étirée. En effet, le micropénis peut être difficile à distinguer d'une verge enfouie dans la graisse prépubienne, en particulier chez un enfant obèse. Parallèlement, il faut évaluer sa largeur et sa consistance à la recherche d'une hypoplasie des corps caverneux. Par définition, le méat urétral est en place. Les testicules et le scrotum sont à évaluer parallèlement. En effet, les testicules peuvent être en place (intrascrotaux), inguinaux abaissables ou non, ou non palpés.

La fonction testiculaire et ses marqueurs

Les testicules contiennent les cellules de Leydig et les tubes séminifères, avec la lignée spermatique et les cellules de Sertoli. Les cellules de Leydig sécrètent la testostérone. Les cellules de Sertoli sécrètent l'inhibine B et l'hormone anti-müllérienne (AMH).

A la 8^e SA, les cellules de Leydig apparaissent dans le testicule. Sous l'effet de

la stimulation par les gonadotrophines chorioniques (hCG) d'origine placentaire, elles produisent de la testostérone. Celle-ci est convertie en dihydrotestostérone (DHT). La testostérone et la DHT vont viriliser les organes génitaux, et en particulier transformer le bourgeon génital en verge. La différenciation de la verge avec un urètre pénien est complète à 12 SA.

Durant les deuxième et troisième trimestres de gestation, la sécrétion de testostérone est stimulée par la sécrétion par l'hypophyse fœtale de gonadotrophines (en particulier de *luteinizing hormone*, LH). En effet, l'hypothalamus sécrète de manière pulsatile du *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH, appelé aussi LRF ou GnRH). In utero, puis durant les premiers mois de vie et à la puberté, il y a une augmentation de LHRH qui induit une augmentation de la sécrétion de gonadotrophines (LH et *follicle-stimulating hormone* ou FSH) par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. L'augmentation de la sécrétion des gonadotrophines induit un développement des testicules. L'augmentation de LH induit une stimulation des cellules de Leydig et donc une augmentation de la sécrétion de testostérone. L'augmentation de FSH induit un développement des tubes séminifères et donc une augmentation du volume testiculaire. Le rétrocontrôle négatif sur la production de LH est exercé par la testostérone. Le rétrocontrôle négatif sur la production de FSH est exercé par l'inhibine B.

Le diagnostic d'un déficit hypophysaire en gonadotrophines (hypogonadisme hypogonadotrophique) est fait sur les concentrations plasmatiques basses de LH et FSH, et surtout sur leur non-augmentation lors du test au LHRH. Le diagnostic d'une insuffisance testiculaire primitive (hypogonadisme hypergonadotrophique) est fait sur les concentrations plasmatiques augmentées de LH et FSH. Une anomalie des cellules de Leydig s'exprime par des concentrations plas-

matiques de LH augmentées et de testostérone basses. Une anomalie de la lignée spermatique s'exprime par des concentrations plasmatiques de FSH augmentées et d'inhibine B et AMH basses. Cependant, il y a une phase de "silence gonadique" entre 6 mois et 12,5 ans environ durant laquelle les dosages de LH, FSH et testostérone ne sont pas informatifs. Seules les concentrations plasmatiques d'inhibine B et d'AMH permettent de dire s'il y a des testicules et comment est la lignée spermatique. Leur apport dans l'évaluation de la fonction testiculaire dans l'enfance est de plus en plus large [3]. La concentration plasmatique d'inhibine B est un meilleur marqueur que celui d'AMH, car elle n'est pas influencée par la sécrétion de testostérone.

Chez les garçons, il y a donc une "fenêtre d'opportunité" pour faire le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique entre la naissance et 6 mois [4]: les concentrations plasmatiques de LH, FSH et testostérone augmentent durant la 2^e semaine de vie, atteignent un maximum à 4-10 semaines, puis diminuent à 6 mois à des concentrations basses. Cela est dû à une activation transitoire de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire responsable de la "minipuberté physiologique": augmentation du volume testiculaire par développement des tubes séminifères, développement des cellules de Sertoli, d'où augmentation de l'inhibine B, stimulation des cellules de Leydig, d'où augmentation de la testostérone.

Etiologies

Le micropénis est le signe d'une insuffisance de sécrétion ou d'action de testostérone par les testicules in utero entre la 12^e SA et la naissance. Les étiologies du micropénis se répartissent en insuffisance hypophysaire (hypogonadisme hypogonadotrophique), insuffisance testiculaire (hypogonadisme hypergonadotrophique et insensibilité partielle aux androgènes [5]. Les deux premières

1. Insuffisances hypophysaires

Déficit isolé en LH/FSH :

- sans autre anomalie
- inclus dans un syndrome (Kallmann de Morsier, Prader-Willi, CHARGE...)

Déficit hypophysaire multiple

2. Insuffisances testiculaires :

- anorchidie
- inclus dans un syndrome (Klinefelter...)
- dysgénésies gonadiques

3. Insensibilité partielle aux androgènes

4. Idiopathique

5. Associé à d'autres anomalies congénitales

TABLEAU I : Etiologies du micropénis.

étiologies correspondent à une insuffisance de sécrétion et la troisième à une insuffisance d'action de la testostérone. Dans un tiers des cas environ, aucune étiologie n'est retrouvée et le micropénis est dit "idiopathique".

Plusieurs syndromes comportent une insuffisance hypophysaire ou une insuffisance testiculaire (**tableau I**). Par ailleurs, l'hyperplasie congénitale des surrénales peut induire chez un fœtus féminin 46, XX un aspect complètement virilisé des organes génitaux externes (Prader V): cette situation, certes très rare, est à évoquer systématiquement chez tout nouveau-né qui a un micropénis et des bourses vides. La concentration plasmatique de 17 α -hydroxyprogestérone (17OHP) très élevée (> 3 ng/mL en tenant compte du terme) permet de faire le diagnostic [6].

1. Insuffisances hypophysaires

Le déficit en gonadotrophines (LH/FSH) peut être isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires. Le diagnostic est fait sur les concentrations plasmatiques basses de LH et de FSH, et leur non-augmentation lors du test au LHRH.

Un déficit en LH induit une insuffisance de synthèse de testostérone par les testi-

LE DOSSIER

Anomalies fréquentes des OGE du garçon

cules. Cette insuffisance in utero induit souvent un micropénis. Le déficit en LH est en règle générale associé à un déficit en FSH [7]. Le déficit en LH/FSH peut être associé à une anosmie avec hypoplasie des bulbes olfactifs ; il fait alors partie d'un syndrome de Kallmann de Morsier. Il peut être sporadique ou familial. La détermination d'anomalies de gènes responsables de déficit congénital en gonadotrophines connaît actuellement une progression rapide.

Le déficit en LH/FSH peut être associé à d'autres déficits hypophysaires [8, 9]. L'hormone de croissance (GH) est la première hormone déficiente en cas de déficit hypophysaire multiple. Le déficit en GH, LH, FSH est le plus souvent associé à un déficit des autres hormones hypophysaires, en particulier de l'adrénocorticotrophine (ACTH) qui contrôle la sécrétion de cortisol et de la *thyroid stimulating hormone* (TSH) qui contrôle la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Les déficits en GH et en cortisol mettent en jeu le pronostic cérébral ou vital par hypoglycémie et/ou collapsus cardiovasculaire. Les arguments en faveur d'une insuffisance hypophysaire multiple sont l'association au micropénis d'un ictere marqué et prolongé, d'anomalies faciales ou oculaires et/ou d'une fontanelle postérieure ouverte et antérieure large, témoins du retard de maturation osseuse, secondaire à une hypothyroïdie. Le diagnostic est fait sur les concentrations plasmatiques basses de GH et de cortisol malgré l'hypoglycémie spontanée, de thyroxine (T4 libre inférieure à 15 pmol/L, en tenant compte du fait que la T4L est physiologiquement dans la norme haute chez le nouveau-né) et du facteur de croissance *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Les tests de stimulation de la sécrétion de GH qui induisent une hypoglycémie peuvent être dangereux dans cette situation et sont à éviter. Il suffit de répéter les dosages de GH et de cortisol plasmatique lorsque surviennent des hypoglycémies spontanées.

Dans l'insuffisance hypophysaire multiple à expression néonatale, l'IRM montre le plus souvent un syndrome d'interruption de la tige pituitaire (*pituitary stalk interruption syndrome*, PSIS) [10]. Ce syndrome associe à des degrés variés une tige pituitaire interrompue, une posthypophyse ectopique et une antéhypophyse petite (< 4 mm). Les fréquences élevées de naissances par le siège et d'indice d'Appgar bas chez les patients qui ont une PSIS ont conduit à évoquer une souffrance périnatale à l'origine du PSIS. Cependant, l'existence de formes familiales (moins de 5 % des cas), l'association à des anomalies congénitales en particulier oculaires et du SNC, la présence d'un micropénis, suggèrent que le PSIS est anténatal. Des anomalies de gènes de développement de l'hypophyse ont été retrouvées chez environ 5 % des patients qui ont une PSIS. Le traitement substitutif de l'insuffisance hypophysaire débuté en urgence (GH, hydrocortisone, thyroxine) permet d'éviter les conséquences cérébrales et vitales de l'hypoglycémie, du collapsus et de l'hypothyroïdie.

2. Insuffisances testiculaires

Le diagnostic est fait sur les concentrations plasmatiques augmentées de LH et de FSH, associées à des concentrations basses d'inhibine B et d'AMH [11]. Cependant, cette augmentation de LH et de FSH n'est présente que durant les 6 premiers mois de vie et après 12,5 ans.

L'insuffisance testiculaire peut être secondaire à une absence et/ou à une régression des deux testicules (anorchidie rare), à une dysgénésie gonadique souvent associée à l'ectopie testiculaire, ou faire partie d'un syndrome dont le plus fréquent est le syndrome de Klinefelter (caryotype 47, XXY, mais pouvant comporter plusieurs X supplémentaires).

Certains suggèrent un continuum entre certaines ectopies testiculaires avec

dysgénésie et l'anorchidie. Dans l'anorchidie, la fréquence du micropénis est variable selon les séries. Un seul des 26 garçons de notre série ayant une anorchidie avait un micropénis, ce qui suggère que les testicules ont sécrété suffisamment de testostérone in utero pour développer la verge, puis ont régressé [12].

3. Insensibilité partielle aux androgènes

La testostérone est sécrétée, mais elle est seulement partiellement efficace à développer la verge en raison d'une mutation du gène du récepteur des androgènes. Le plus souvent, cette mutation se manifeste par une non virilisation ou par un *disorder of sexual development* (DSD). Cependant, certaines mutations se manifestent par un micropénis. Il y a en effet une corrélation entre le génotype et le phénotype.

Traitement

Un traitement par la testostérone permet en règle de normaliser les dimensions de la verge. Le schéma le plus souvent utilisé est celui de l'administration intramusculaire de testostérone retard, à la dose de 100 mg/m² (soit 25 mg dans les premiers mois de vie), toutes les deux ou quatre semaines, au total trois fois. Cela peut être répété une fois si le développement de la verge est jugé insuffisant.

Il n'y a en principe pas d'effet secondaire de ce traitement, ni de risque d'induire une progression accélérée de la maturation osseuse. Des érections ou un duvet pubien transitoires peuvent apparaître. Il est préférable de faire les injections en dehors d'un épisode respiratoire aigu. Etant donné que la testostérone retard existe seulement en préparation adulte, il est nécessaire de préciser sur la prescription pour l'infirmier/ère la quantité à injecter et de ne pas injecter toute l'ampoule.

Étapes du diagnostic

Chez le garçon, le micropénis est un marqueur qui facilite le diagnostic dans la période néonatale.

L'interrogatoire recherche une consanguinité, des antécédents familiaux de micropénis, d'ectopie testiculaire, d'anosmie, de retard pubertaire ou de trouble de fertilité.

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent des antécédents ou la présence d'une naissance par le siège, d'une hypoxie périnatale, d'un ictère, de fontanelles postérieure ouverte et antérieure large témoins d'un retard de maturation osseuse qui serait en faveur d'une hypothyroïdie par déficit en TSH. Si les testicules ne sont pas intrascrotaux, ils sont recherchés de manière répétée dans les régions inguinales. L'échographie à la recherche de testicules est en règle non informative : les testicules identifiés par l'échographie sont inguinaux palpables et les non palpables ne sont pas identifiés [13].

La mesure des concentrations plasmatiques de LH et de FSH permet de savoir si le micropénis est d'origine hypophysaire (basses) ou testiculaire (augmentées). Mais ces concentrations ne sont pas interprétables entre les âges de 6 mois et 12,5 ans. En cas d'insuffisance testiculaire, un caryotype standard aide à en rechercher la cause. Les concentrations plasmatiques d'inhibine B, d'AMH et de testostérone (dans les premiers mois de vie) aident mieux à l'évaluation de la fonction testiculaire que le test hCG [11] qui est de moins en moins fait.

Le dosage de la concentration plasmatique de 17OHP permet d'éliminer en urgence (avant le résultat du dépistage

systématique) les très rares cas d'hyperplasie congénitale des surrénales responsables d'une virilisation complète des organes génitaux externes d'un fœtus féminin.

La mesure répétée de la glycémie par Dextrostix est nécessaire car une hypoglycémie oriente vers un déficit en GH et/ou en cortisol. Les dosages répétés lors d'hypoglycémies spontanées des concentrations plasmatiques de GH, T4L, cortisol, ACTH, IGF1 permettent d'orienter vers le diagnostic d'insuffisance hypophysaire multiple et de demander une IRM. La constatation d'un syndrome d'interruption de la tige pituitaire signe le diagnostic et permet d'éviter de multiplier les tests de stimulation de la sécrétion de GH. Cela permet de débiter en urgence les traitements substitutifs.

Conclusion

Lorsqu'un nouveau-né a un micropénis, isolé ou associé à une ectopie testiculaire, il est essentiel de déterminer en urgence s'il est secondaire à un déficit en gonadotrophines associé à d'autres déficits hypophysaires (GH et ACTH). En effet, ces déficits font courir un risque cérébral ou vital par hypoglycémie et déficit en cortisol. Chez le garçon, le micropénis est un signe clinique important qui guide rapidement vers ce diagnostic. Faire le diagnostic dans la période néonatale permet aussi de traiter par la testostérone, de rassurer les parents et de reprendre si nécessaire le traitement substitutif à la puberté.

Bibliographie

- SCHONFELD WA. Primary and secondary sexual characteristics, with biometric study of penis and testes. *Am J Dis Child*, 1943; 65 : 535-549.
- FELDMAN KW, SMITH DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn males. *J Pediatr*, 1975; 86 : 395-398.
- ADAN L, LECHEVALIER P, COUTO-SILVA AC *et al*. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay. *Med Sci Monit*, 2010; 16 : CR511-517.
- GRUMBACH MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90 : 3122-3127.
- LEE PA, MAZUR T, DANISH R *et al*. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J*, 1980; 146 : 156-163.
- BRAUNER R. Problèmes endocriniens et anomalies des organes génitaux. *Pédiatrie pratique en Maternité, Médecine et Thérapeutique Pédiatrie*, coordonné par S Parrat et PH Jarreau et Eds., John Libbey Eurotext, 2005; 5-6 : 367-373.
- ADAN L, COUTO-SILVA AC, TRIVIN C *et al*. Congenital gonadotropin deficiency in boys: management during childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004; 17 : 149-155.
- LOVINGER RD, KAPLAN SL, GRUMBACH MM. Congenital hypopituitarism associated with hypoglycemia and microphallus: four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J Pediatr*, 1975; 87 : 1171-1181.
- BIN-ABBAS B, CONTE FA, KAPLAN SL *et al*. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penis size. Why sex reversal is not indicated. *J Pediatr*, 1999; 134 : 579-583.
- PHAM LL, LEMAIRE P, HARROCHE-ANGEL A *et al*. Pituitary stalk interruption syndrome in 53 postpubertal patients: factors influencing the heterogeneity of its presentation. *PLoS One*, 2013; 8 : 10.1371/journal.pone.0053189.
- MISRA M, MACLAUGHLIN DT, DONAHOE PK *et al*. Measurement of mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87 : 3598-3602.
- BRAUNER R, NEVE M, ALLALI S *et al*. Clinical, Biological and Genetic Analysis of Anorchia in 26 Boys. *PLoS One*, 2011; 6 : e23292.
- ELDER JS. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. *Pediatrics*, 2002; 110 : 748-751.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.