

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Abou Bakr Belkaid - Tlemcen
Faculté de médecine

**Mémoire pour l'obtention de doctorat en sciences
médicales intitulé :**

**« MALFORMATIONS GENITALES CHEZ LES
NOUVEAUX-NES »**

préparé par :

- * Dr Saim Sid Ahmed
- * Dr Haffaf Anis

Encadré par :

- * Dr Blidi

Année universitaire : 2013-2014

Dédicace :

*A nos parents, Trésor de générosité et
d'amour en témoignage de notre profonde
affection, notre admiration et à qui nous
devons beaucoup.*

Remerciements :

*A madame Dr Blidi qui nous a
conseillé et orienté avec toute cette
bienveillance et cette simplicité*

Sommaire :

I. Introduction

II. PARTIE THEORIQUE :

III. Etude anatomo-clinique des anomalies du développement des organes sexuels :

1. Organogenèse

2. critères de Classification

3. Malformations des voies génitales MASCULINES

- Hypospadias
- Cryptorchidie / ectopie testiculaire
- Pénis et clitoris bifide / micropénis
- Epispadias
- Agénésie du pénis / clitoris
- Hernie inguinale / Hydrocèle / Kystes
- Torsion du testicule

4. Malformations des voies génitales FEMININES

- Malformations utéro-vaginales
- Imperforation hyménale

5. Pathologies de la DIFFERENCIATION sexuelle d'origine génétique et hormonale (ambigüité sexuelle) :

- Hermaphrodisme vrai
- Pseudo-hermaphrodisme chez l'homme
- Pseudo-hermaphrodisme chez la femme
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Klinefelter

IV. Etiologies des malformations génitales:

1. Facteurs génétiques

2. Perturbateurs endocriniens

3. Facteurs de risque reconnus :

3.1. Facteurs d'origine parentale

3.2. Facteurs exogènes :

Oestroprogestatifs

Clomifène

Diéthylstilbestrol (DES)

Médicaments divers

Infections

Régime alimentaire

Exposition professionnelle

V. Epidémiologie des malformations génitales :

1. Problématique

1.1. Contexte

1.2. Données bibliographiques

1.3. Objectifs de l'étude

1.4. Difficultés de l'étude

2. Matériels et méthodes :

2.1. Vérification préliminaire de l'excès de malformations génitales

2.2. Recueil des cas

2.3. Paramètres épidémiologiques

2.4. Discussion des résultats

2.5. Conclusion

VI. Bibliographie :

I. Introduction :

Le nombre des malformations génitales semble en augmentation depuis une cinquantaine d'années,

Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'incidence des malformations congénitales tous sites et toutes causes confondues est estimée à 2-3 % des naissances vivantes pour celles qui sont diagnostiquées à la naissance ou en période néonatale, elle est de l'ordre de 5 à 10 % pour les anomalies moins évidentes et pour les troubles du développement, détectés plus tardivement (WHO, 2001).

De nombreuses malformations peuvent affecter l'appareil génital, se présentant de façon isolée ou associées entre elles, ou à d'autres malformations viscérales. Elles comprennent principalement : **cryptorchidie** uni ou bilatérale, **hypospadias**, courbure de la verge, transposition pénoscrotale, épispadias, micropénis, pénis bifide, anomalies du développement du scrotum (hémangiome, hydrocèle).

Les plus fréquentes sont la **cryptorchidie**, associée à un risque accru d'hypofertilité et de cancer testiculaire, et l'**hypospadias**, à retentissement fonctionnel et psychologique graves dans les formes sévères.

Partie théorique

III. Etude anatomo-clinique des anomalies du développement des organes sexuels :

1. Organogenèse

2. critères de Classification

3. Malformations des voies génitales MASCULINES

- Hypospadias
- Cryptorchidie
- micropénis
- Epispadias
- Agénésie du pénis / clitoris
- Hernie inguinale / Hydrocèle / Kystes
- Torsion du testicule

4. Malformations des voies génitales FEMININES

- Malformations utéro-vaginales
- Imperforation hyménéale

5. Pathologies de la DIFFERENCIATION sexuelle d'origine génétique et hormonale (ambigüité sexuelle) :

- Hermaphrodisme vrai
- Pseudo-hermaphrodisme chez l'homme
- Pseudo-hermaphrodisme chez la femme
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Klinefelter

1. Organogenèse :

L'organogenèse de l'appareil urogénital externe suit un processus complexe impliquant des mécanismes génétiques, des mécanismes de différenciation cellulaire et tissulaire, ainsi que des mécanismes enzymatiques. Les différentes séquences du développement des organes sont régulées par de multiples signaux hormonaux qui doivent intervenir à des périodes critiques et à des niveaux de concentrations hormonales adéquats.

Au début de l'embryogenèse, les gonades sont indifférenciées chez les foetus des deux sexes. Elles se développeront ultérieurement en appareil reproducteur féminin ou masculin, en fonction de la présence d'un chromosome X ou d'un chromosome Y sur le spermatozoïde haploïde fécondant. Chez le foetus masculin, c'est le gène *SRY* (sex determining region of Y) porté par le chromosome Y qui permet la différenciation testiculaire de la gonade primitive vers la 7ème semaine de gestation.

D'autres gènes sont également impliqués dans la différenciation normale de l'appareil reproducteur masculin, dont principalement les facteurs de transcription, gènes homeobox (*Hox*), les gènes *FGF* (fibroblast growth factor) et le gène *Shh* (Sonic hedgehog).

Le tubercule génital apparaît vers la 3ème semaine ; puis se forment latéralement les plis urétraux auxquels sont attachés les bourrelets génitaux ou labio-scrotaux.

Dans le développement de type masculin, le tubercule génital s'allonge entre la 8ème et la 14ème semaine, pour former le pénis entraînant avec lui les plis urétraux qui forment les berges de la gouttière urébrale. Cette gouttière s'étend sur toute la longueur de la face inférieure du pénis mais n'atteint pas l'extrémité distale. A la fin du 3ème mois, les deux plis urétraux fusionnent, formant ainsi le canal de l'urètre pénien. L'extrémité distale de l'urètre balanique se forme au cours du

4ème mois ; le méat urétral définitif apparaît plus tardivement. Le scrotum se développe à partir des bourrelets génitaux.

Dans le même temps, débute le développement dans les cordons testiculaires, des cellules de Sertoli primitives qui synthétisent la MIS (Müllerian Inhibiting Substance), substance qui provoque la résorption du canal de Müller.

Les cellules de Leydig se différencient ensuite à partir du stroma et commencent à synthétiser la testostérone vers la 8ème semaine, en réponse à la stimulation par la LH. La testostérone est transformée par la 5 α -réductase en dihydrotestostérone, plus active au niveau des cellules cibles. Cette production d'androgènes stimule en retour la différenciation et la multiplication des cellules de Leydig, ce qui permet le développement de l'épididyme et des vésicules séminales à partir du canal de Wolf, des canaux déférents et des glandes annexes de l'appareil génital masculin. Les testicules commencent leur descente dans le canal inguinal pendant le 6ème mois de la vie foetale pour se trouver en position scrotale peu de temps avant la naissance.

La détermination mâle du cerveau (« l'empreinte ») est sous la dépendance des androgènes sécrétés pendant la vie foetale et en période néonatale ; ceux-ci assurent la masculinisation du cerveau et des fonctions hypothalamiques, ce qui a pour conséquences l'induction d'un mode de sécrétion en continu de

LH et FSH (et non pas cyclique, caractérisant le sexe féminin) et la détermination d'un comportement sexuel de type masculin.

Après la naissance, les androgènes stimulent la poursuite de la croissance et maintiennent la fonction sécrétoire des glandes (Drews, 1994).

2. critères de Classification :

Selon Drews (1994), les anomalies de la différenciation sexuelle chez le fœtus masculin et féminin peuvent être classées selon qu'elles sont liées au :

*** sexe chromosomique :**

division erronée des chromosomes sexuels ; mosaïque ; perte de l'Y ; translocation sur un chromosome X de la séquence déterminante du testicule ; mutation du gène srY ;

- sexe gonadique : anomalies du tissu testiculaire ;

-sexe somatique : défaut de sécrétion de MIS et de testostérone ; anomalie de la 5 α -réductase de type 2 ; altérations portant sur les enzymes indispensables à la biosynthèse de la testostérone (17 β hydroxystéroïde déshydrogénase, 17 β -hydroxylase, 17,20-lyase) ; anomalie des récepteurs des androgènes ; formation endogène d'androgènes dans les surrénales (syndrome génito-surrénal) ; exposition à des xénobiotiques pendant la vie foetale ;

*** anomalies centrales de la détermination :**

identité sexuelle discordante (transexualité) ; altérations dans les rythmes sécrétoires d'origine centrale.

3. anomalies des voies génitales MASCULINES :

3.1. HYPOSPADIAS :

* étude anatomo-clinique :

L'hypospadias est dû à l'absence de fermeture de la gouttière uréthrale qui s'effectue à la 11ème semaine de gestation par la fusion des plis urétraux ainsi qu'à l'absence de canalisation du gland. Il se traduit par des abouchements anormaux de l'urètre sur la face ventrale de la verge ou au niveau du scrotum, voire du périnée. Lorsque la fusion des plis urétraux fait totalement défaut, le méat urétral apparaît sous la forme d'une fente sagittale occupant toute la longueur du pénis.

Il n'existe pas de classification standard des différents types d'hypospadias. La plus couramment utilisée est celle présentée par Duckett (1998); elle est basée sur la position anatomique du méat après correction de la courbure de la verge.

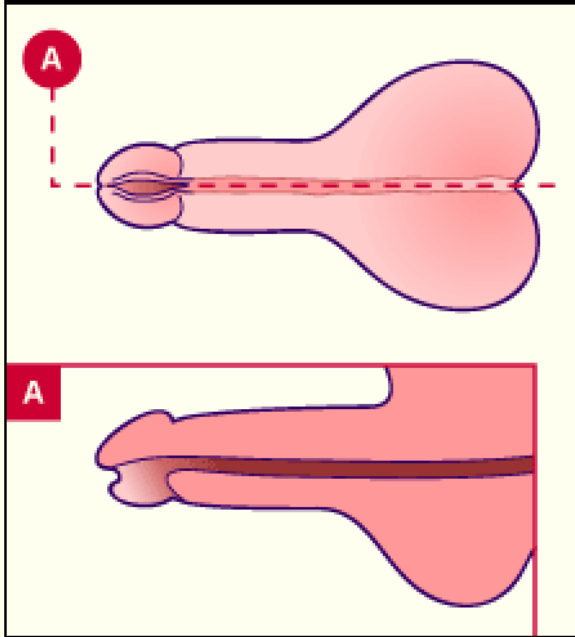
Les hypospadias sont classés en fonction des localisations suivantes : glandulaire ou balanique, coronal ou balanopréputial, pénien distal, pénien moyen, pénien proximal, pénoscrotal, scrotal et périnéal. Ces localisations sont regroupées en :

-hypospadias antérieurs : formes balaniques et balano-préputiales représentant 50 % des cas ;

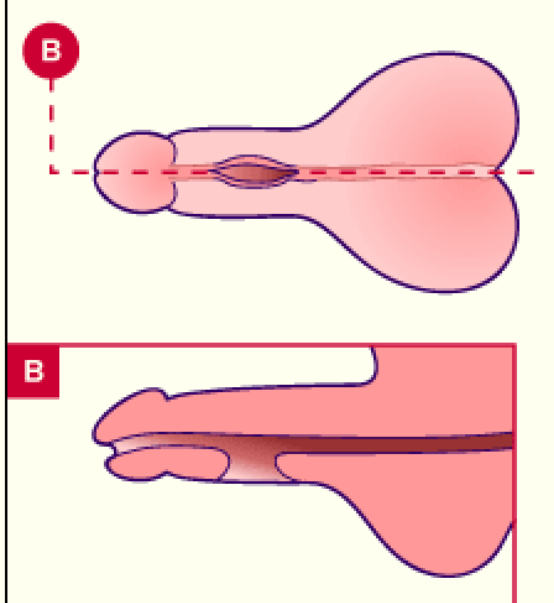
-hypospadias moyens : formes péniennes distales, moyennes et proximales représentant 30 % des cas ;

-hypospadias postérieurs : formes péno-scrotales, scrotales et périnéales représentant 20 % des cas.

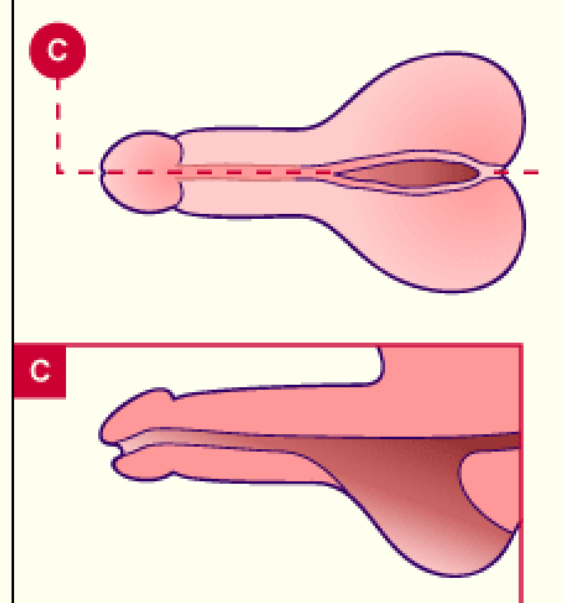
Fig. 66 - Hypospadias balanique



- Hypospadias pénien



- Hypospadias pénoscrotal



NB :

L'hypospadias est souvent associé à des malformations de la verge pouvant gêner la miction et ultérieurement l'activité sexuelle. Les malformations suivantes sont les plus fréquemment rencontrées :

prépuce incomplet, **sténose du méat** (plus fréquente dans les formes antérieures), **déviations du raphé médian**, **enlèvement de la verge dans le scrotum**, **micropénis** par hypoplasie des corps caverneux et enfin **courbure de la verge** (sa fréquence augmente avec la gravité de l'hypospadias).

Certaines malformations, comme la **hernie inguinale** ou la **cryptorchidie**, sont plus fréquemment associées à un hypospadias. Khuri et al. (1981) retrouve une incidence de 9 % pour ces deux types de malformations chez les patients porteurs d'un hypospadias, Cerasaro et al. (1986) une incidence de 18 %. Ces deux études montrent que l'augmentation de la fréquence des malformations associées est liée à la sévérité des hypospadias.

La fréquence de l'hypospadias à la naissance est très variable selon les études et est évaluée entre 1/1 000 et 8/1 000 nouveaux-nés selon les pays (ICBDMS, 2002) ; Duckett (1998) rapporte une incidence de 1/300 nouveaux-nés masculins aux USA.

En avril 2011 une étude faisait scandale en révélant qu'une hormone de synthèse, contenue dans un médicament, le **Distilbène**, était nocive sur plusieurs générations et avait sa part dans l'augmentation des hypospadias pénien.

* Traitement :

La chirurgie du pénis hypospade est délicate et doit être réalisée par un opérateur entraîné. Grâce à une meilleure compréhension de l'anatomie du pénis hypospade basée sur le concept de la gouttière urétrale, les techniques chirurgicales ont beaucoup évolué ces dernières années notamment avec l'introduction par Snodgrass de l'incision de la plaque urétrale. Les formes mineures sont le plus souvent opérées en un temps, les techniques en plusieurs temps sont plutôt réservées aux formes sévères et multi-opérées. Enfin le traitement hormonal préopératoire permettrait de mieux préparer la cicatrisation des pénis opérés (Duckett, 1998 ; Paparel et al., 2001).

La correction chirurgicale vise à obtenir un bon résultat fonctionnel et esthétique et se déroule Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon

classiquement en trois temps : **correction de la coudure pénienne**, **reconstruction de l'urètre manquant** (urétroplastie) et **reconstruction de la face ventrale de la verge** (méatoplastie, glanuloplastie). Les techniques chirurgicales sont nombreuses et le type d'intervention varie selon le type anatomique de l'hypospadias et de la sévérité de l'atteinte. Les principales complications sont les mauvais résultats esthétiques, les fistules urétrales, les sténoses urétrales, les coudures péniennes persistantes, les infections et les complications liées aux techniques chirurgicales elles-même.

Le taux de complications peut varier de 5 à 70 % selon la technique utilisée, la sévérité de l'hypospadias et la pratique du chirurgien (Duckett 1998, Andersen et al., 2001 ; Paparel et al., 2003 ; Zeidan et al., 2003).

L'âge idéal pour l'intervention semble se situer entre 1 et 2 ans. Certains praticiens opèrent plus précocement, entre 6 et 12 mois, pour diminuer le retentissement de la malformation sur l'image corporelle et le retentissement psychologique.

3.2. CRYPTORCHIDIE :

*** Description clinique :**

La migration testiculaire débute dès le 3ème mois de gestation, le canal inguinal est franchi au 6ème mois et le testicule atteint le scrotum au 8ème mois.

La cryptorchidie se définit comme une anomalie de migration du testicule le long de son trajet normal de descente entre la région rétropéritonéale et la région inguinale. Très rarement il s'agit d'une ectopie testiculaire au sens strict, le testicule n'ayant pas suivi le trajet physiologique, il peut alors être retrouvé en position périnéale, pubienne, crurale ou controlatérale.

La cryptorchidie est caractérisée par l'absence du testicule dans une bourse (unilatérale) ou les deux bourses (bilatérale). Les cryptorchidies avec testicules palpables représentent 80 % des cas. Le diagnostic différentiel est le testicule oscillant qui correspond à un réflexe crémastérien exagéré. Dans ce cas, le

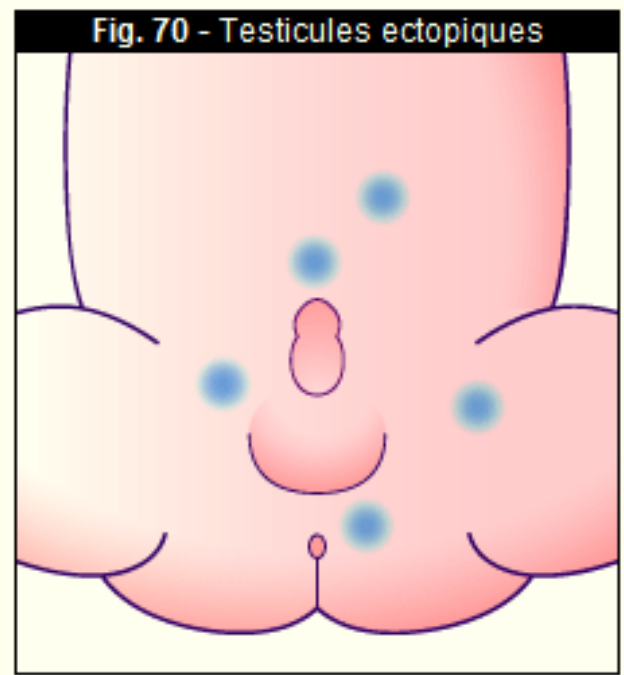
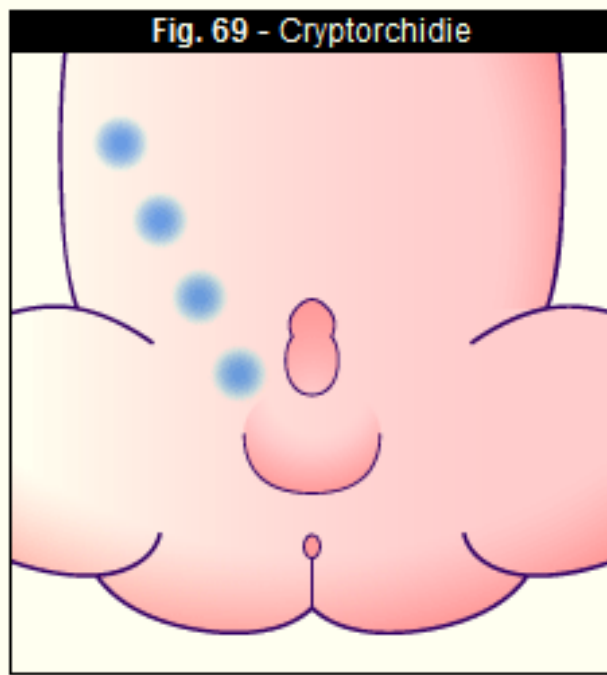
testicule est descendu dans le scrotum, mais se retire dans le canal inguinal à la moindre stimulation.

Scorer (1964) dans une étude portant sur 3 500 nouveaux-nés de sexe masculin considère qu'un testicule est descendu dans le scrotum s'il est retrouvé à plus de 4 cm de la crête pubienne pour un enfant né à terme. Une cryptorchidie est diagnostiquée chez environ 20 % des prématurés et 3 % des nouveaux-nés à terme. Dans 70 % des cas diagnostiqués à la naissance, le ou les testicules migrent vers le scrotum spontanément au cours des trois premiers mois de vie. A l'âge d'1 an, 0,8 % des enfants présentent une cryptorchidie.

Le fait que la migration testiculaire puisse se poursuivre jusqu'à l'âge d'1 an est remis en question par des publications récentes. Wenzler et al (2004), dans une étude portant sur 1 235 enfants vus en chirurgie urologique, rapporte qu'aucune descente spontanée n'a été constatée après l'âge de 6 mois. De plus dans cette étude la proportion de migration testiculaire spontanée est de seulement 6,9 % chez les enfants réexaminés à l'âge d'1 an ou plus tard mais l'étude porte uniquement sur les enfants adressés en consultation dans le service.

Les cryptorchidies sont généralement diagnostiquées à la naissance mais la découverte peut être plus tardive. Dans ce cas, il peut s'agir soit d'un retard de diagnostic soit d'une cryptorchidie acquise secondairement. Une étude portant sur la surveillance pendant 8 ans (1993-2000) de 261 garçons présentant une cryptorchidie a montré une distribution bimodale de l'âge au moment du diagnostic (2 ans et 8,5 ans) et a estimé le nombre de cryptorchidies acquises à trois fois le nombre de cryptorchidies congénitales (Hack et al., 2003).

Les pathologies les plus fréquemment associées à une cryptorchidie sont une hernie inguinale dans 3,5 à 20 % des cas suivant les études, une hydrocèle pour 14,2 % des nouveau-nés et pour 6,1 % à l'âge de 3 mois et un hypospadias dans 2,7 à 5,7 % des cas (Gruner et al. 1992).



* Traitement :

Le traitement hormonal qui consiste en une série d'injections de gonadotrophines chorioniques (HCG) dont le dosage dépend de l'âge est peu employé en raison de l'inconstance de son efficacité. Il semble être plus efficace vers l'âge de cinq ans (Gruner et al., 1992).

Le traitement chirurgical est proposé soit après traitement médical, soit en première intention. Dans le cas d'une cryptorchidie avec testicule palpable, le premier temps de l'intervention est la réalisation d'un examen sous anesthésie

générale pour éliminer le diagnostic de testicule oscillant. L'orchidopexie par voie inguinale permet la descente et la fixation du testicule dans la bourse. Si le testicule est non palpable, une exploration laparoscopique permet un diagnostic rapide et fiable. Bugel (1998) rapporte une étude prospective menée par le Groupe d'études en coelochirurgie infantile (GECI) sur 232 cas qui retrouve 36 % de testicules intra-abdominaux, 1 % d'agénésie complète, 14 % de cordons borgnes et 49 % de pédicules et déférents pénétrant l'anneau inguinal.

L'âge idéal de l'intervention se situe entre 2 et 3 ans, voire moins de 2 ans pour certains praticiens. Cette intervention précoce permettrait peut-être de limiter l'hypofertilité liée à des lésions histologiques de la lignée germinale. Cependant, il arrive que l'intervention soit encore effectuée tardivement, certains enfants étant adressés en consultation vers 5-6 ans.

L'association à une hernie inguinale constitue un cas particulier. En raison du risque d'étranglement herniaire, l'intervention doit être précoce même dans les premiers mois après la naissance.

3.3. EPISPADIAS :

Du grec *epi* qui signifie « au-dessus » et *spadon* pour « fissure » l'épispadias correspond à une aplasie de la face supérieure de l'urètre. Cette pathologie frappe les deux sexes, avec toutefois un rapport d'une fille pour cinq garçons. Elle est caractérisée par l'ouverture de l'orifice urétral sur la face dorsale du pénis ou du clitoris.

L'épispadias est beaucoup plus rare que l'hypospadias, puisqu'il touche un enfant sur 30.000 à 100.000 (contre 3 naissances sur 1.000 pour l'hypospadias). Cette malformation complexe, à la fois urinaire et génitale, résulte d'une anomalie lors de la formation de l'appareil génital. Chez les garçons, elle peut se manifester sous différentes formes :

le gland est ouvert en deux ;

le prépuce est incomplet ;

la verge est courte.

Il existe une courbure dorsale de verge très importante qui s'aggrave lors de l'érection. Chez la fillette, l'ouverture se situe généralement entre le clitoris et les lèvres, mais peut être située dans la région ventrale.

Le traitement chirurgical dépendra de la survenue (ou non) d'une incontinence. Dans le cas de l'épispadias continent, présent uniquement chez le garçon, l'intervention (entre 18 mois et 2 ans)

consiste à traiter la courbure si elle existe, et à reconstruire l'urètre jusqu'au sommet du gland. L'épispadias incontinent nécessite une rééducation, et donc la collaboration de l'enfant. Elle ne peut être entreprise avant l'âge de sept ans.

La chirurgie permettra là aussi de réparer l'urètre, mais aussi, chez le garçon, à redonner à la verge un aspect assez proche de la normale. Chez la petite fille, l'objectif sera de traiter l'incontinence et de corriger la bipartition clitoridienne.

3.4. Micropénis :

Dès la naissance, on parle de micropénis si le pénis d'un petit garçon est d'une longueur inférieure à **1,9** centimètres (après étirement et mesuré depuis l'os du pubis jusqu'au bout du gland) et si cette petite taille n'est associée à **aucune malformation** du pénis.

Physiopathologie :

Le développement de la verge est sous une double dépendance :

- liée à la sécrétion des androgènes pour l'essentiel++++
- non liée à la sécrétion des androgènes soit par des phénomène d'amplification biochimique du signal soit lié à d'autres facteurs de croissance indépendant des androgènes.

Le micropénis est généralement due à une sécrétion inadapté de testostérone pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre.

Une poursuite de la croissance survient au moment de la puberté entre 11 ans et 18ans liée à l'élévation de la testostérone à un taux adulte.

L'arrêt de la croissance de la verge est liée à un rétrocontrôle des récepteurs à androgènes péniens :

Un traitement par androgènes post pubertaire n'entraînera pas de croissance pénienne

Diagnostic du micropénis :

Le diagnostic de micropénis passe par la mesure de la verge. Lors de cette mesure, le médecin commence par étirer 3 fois la verge, en tirant doucement au niveau du gland. Puis il la relâche. La mesure se pratique avec une règle rigide à partir de l'os du pubis, sur le côté ventral. Si un micropénis est diagnostiqué, un **bilan hormonal** est réalisé pour rechercher la cause du micropénis et le soigner au mieux.

A l'entrée de la puberté, la limite pour parler de micropénis est de 4 centimètres, puis inférieure à 7 centimètres à la puberté.

La verge commence à se développer dès la **septième** semaine de la grossesse. Sa croissance dépend des hormones fœtales. Le pénis contient des corps spongieux et caverneux, les corps spongieux entourant l'urètre, canal qui conduit l'urine vers l'extérieur. Le pénis se développe au fil des années sous l'action de la testostérone. Son développement s'amplifie au moment de la puberté.

A l'âge adulte, la taille "moyenne" d'un pénis est comprise entre 7,5 et 12 centimètres au repos et entre 12 et 17 centimètres au cours d'une érection.

La difficulté rencontrée par les professionnels de santé pour détecter un micropénis est que les hommes ont souvent tendance à trouver leur sexe trop petit. Dans une étude ¹ menée auprès de 90 hommes consultant pour micropénis, **0 %** avaient réellement un micropénis après examen et mesure par le chirurgien. Dans une autre étude récemment publiée ², sur les 65 patients envoyés par leur médecin à un spécialiste pour micropénis, 20, soit un tiers environ, ne souffraient pas de micropénis. Ces hommes estimaient avoir une verge trop petite

mais lorsqu'un spécialiste en a pris la mesure après l'avoir étirée, il a retrouvé des mesures normales.

Certains hommes obèses se plaignent également d'avoir un sexe très court. En réalité, il s'agit souvent d'un « **pénis enfoui** », dont la partie attachée au pubis est entourée de graisse pubienne, le faisant paraître plus court qu'il n'est en réalité.

La taille du pénis n'a aucune incidence sur la **fertilité** ou sur le **plaisir** masculin au cours d'un acte sexuel. Un pénis, même petit, permet d'avoir une vie sexuelle normale. Cependant, un homme jugeant son sexe trop petit peut être complexé et avoir une vie sexuelle qui ne le satisfait pas.

Causes du micropénis :

Les causes de micropénis sont variables. Dans une étude récemment publiée , sur les 65 patients suivis, 16 soit près d'un quart, n'ont pas découvert la cause de leur micropénis.

Les causes d'un micropénis peuvent être **hormonales** (cas le plus fréquent), liées à une anomalie chromosomique, à une malformation congénitale, ou encore idiopathiques, c'est-à-dire sans cause connue, sachant que les facteurs environnementaux jouent probablement un rôle.

Une étude menée au Brésil a ainsi suggéré une cause environnementale à l'apparition d'un micropénis: l'exposition à des **insecticides** au cours de la grossesse pourrait ainsi augmenter le risque de malformation génitale.

La plupart des cas des micropénis seraient finalement dus à un déficit hormonal lié à la **testostérone fœtale** au cours de la grossesse.

Dans d'autres cas, la testostérone est convenablement produite mais les tissus composant la verge ne réagissent pas à la présence de cette hormone. On parle alors d'**insensibilité** des tissus aux hormones.

En résumé, les causes sont :

Anomalies du SNC avec hypogonadisme

hypogonadotrophique(NnRH ou LH insuffisants) = 50% :

- Au niveau hypothalamique = Sécrétion insuffisante de GnRH (gonadotropine releasing hormone) : cause principale de micropénis
- Au niveau pituitaire = libération inadéquate de gonadotrophine ou ou réponse anormale à la GnRH
- Exple (Sd de Kallmann,Willi prader,laurence moon Biedl,Rud...)

Testiculaire avec hypogonadisme hypergonadotrophique(25%) :

- synthèse inadéquate de testostérone

Insensibilité aux androgènes

Due à une mutation des récepteurs à androgènes

Anomalies chromosomique

- mutation génétique (trisomie 21, 8,13,18, **Klinefelter**, translocation , délétion)

Syndromes , rare (Sd de Mobius, Smith Lemli Opitz, anémie de Fanconi, RobinoW)

Idiopathique = cause d'exclusion (10%)

Les études endocriniennes montrent un fonctionnement hypotalamo testiculaire normal,. Il pourrait être du à un timing anormal de la sécrétion des gonadotrophines foetal. La virilisation s'effectue normalement à la puberté.

LE TRAITEMENT DU MICROPENIS :

Chez l'enfant, Le traitement est pharmacologique et consiste en 'injection de testostérone retard à partir de l'âge de 3 mois. Le traitement peut être entrepris jusqu'à l'âge de 6 ans, mais à des doses plus fortes (Lee et al., 1980 ; Menon et al., 2000).

Chez l'adulte, on parle plus volontiers de dysmorphophobie, si un traitement n'est pas mis en place, le micropénis peut persister à l'âge adulte, l'homme présentant alors un pénis d'une longueur inférieure à 7 centimètres à l'état flaccide (au repos). Même si sa taille est petite, le micropénis fonctionne normalement sur le plan sexuel.

A l'entrée de la puberté, la limite pour parler de micropénis est de 4 centimètres, puis inférieure à 7 centimètres à la puberté.

Il s'agit généralement du complexe classique au vestiaire d'une verge de plus petite taille par rapport aux autres sujets. Parfois, il peut s'agir d'un véritable micro-pénis. Cette gêne peut entraver très sérieusement la vie sexuelle du patient.

En effet le désir esthétique est véhiculé par des critères de normalité du groupe social auquel le patient appartient.

Après généralement une consultation chez le psychiatre ou le sexologue, une indication opératoire peut -être posée. Plus rarement chez les sujets jeunes et plus souvent chez les sujets plus âgés, à partir du cas de 30 ou 40 ans quand le patient a eu une expérience sexuelle.

Il est à noter que qu'il ne faut pas opérer ces patients lorsqu'il existe des troubles sexuels associés: éjaculation anormale et dysfonction érectile. Il faut d'abord traiter ces problèmes avant d'envisager une intervention chirurgicale.

Cette intervention peut être pratiquée en hôpital de jour, en chirurgie ambulatoire ou au cours d'une courte hospitalisation de 24 à 48h. Elle peut être réalisée sous anesthésie générale ou péridurale.

TECHNIQUE CHIRURGICALE :

La technique consiste à effectuer une plastie VY à la racine de la verge, à désenfouir la verge en libérant celle-ci de toutes ses enveloppes, à savoir ses attaches pré-pubiennes ou pubiennes, notamment section du ligament suspenseur de la verge mais aussi toutes les attaches et les enveloppes qui la relie au pubis.

La plastie VY étant effectuée, un drain de Redon peut assurer le drainage du décollement.

Les résultats sont en général bons. La verge peut être allongée entre 0 et 4cm à l'état de repos. Cette intervention n'entraîne pas de dysfonction érectile voire des troubles sexuels post-opératoires puisqu'on agit sur les enveloppes. Il faut donc avoir une très bonne connaissance de l'anatomie de cette région.

C'est pourquoi il est conseillé de se faire opérer de préférence par un urologue-andrologue.

**En aucun cas la verge n'est allongée en érection
puisque l'on ne sait pas allonger les corps caverneux.**

La cicatrice ne se voit pas puisqu'elle est recouverte par les poils pubiens. Parfois il existe des poils qui remontent sur la racine dorsale de verge et qu'il faut épiler. Lorsque le patient a été prévenu et informé convenablement, il n'y a pas de problème particulier.

COMPLICATIONS

Les complications sont :

- L'hématome nécessitant parfois une réintervention.
- L'infection nécessitant une antibiothérapie adaptée après prélèvements sur le site opératoire voir une réintervention de drainage.

3.5. Agénésie du pénis / clitoris :

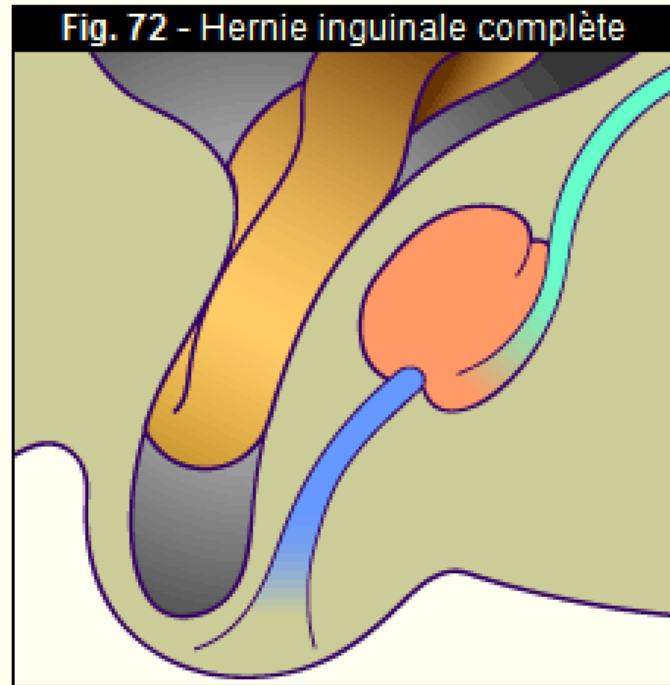
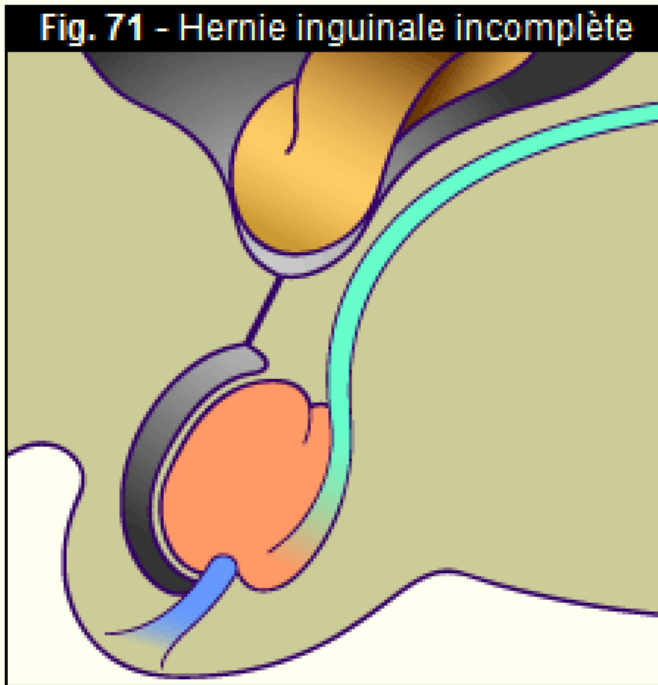
C'est une anomalie très rare liée à l'absence du développement du **tubercule génital**, suite à des interactions ectoderme-mésenchyme anormales au cours de la 7^e semaine du développement.

3.6. Hernie inguinale / Hydrocèle / Kystes :

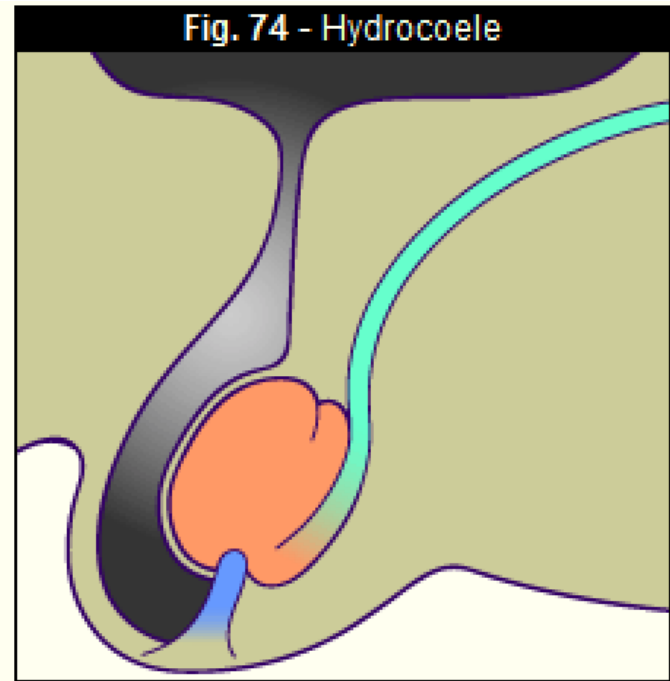
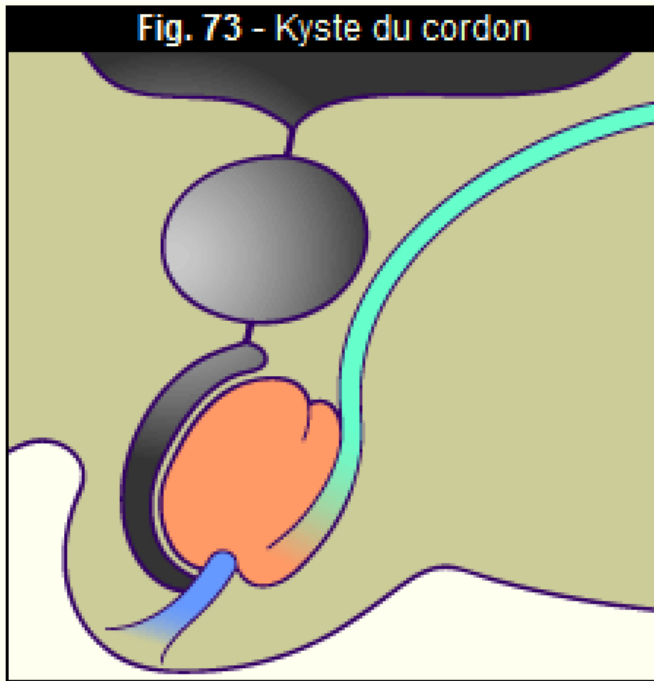
Durant la première année **après la naissance** la partie supérieure du processus vaginal s'oblitère, ne laissant subsister que le **ligament péritonéo-vaginal**. Seul un petit sac persiste sur la face antérieure du testicule, il s'agit en fait d'une double enveloppe séreuse appelée la **tunique vaginale ou vaginale**.

Si le ligament péritonéo-vaginal ne s'oblitère pas, le processus vaginal persiste et une anse intestinale peut s'y glisser, constituant une **hernie inguinale congénitale**. Cette hernie peut être plus ou moins marquée en fonction du degré de

déhiscence entre le **péritoine viscéral** et le **péritoine pariétal** (processus vaginale).



Il arrive que seule une **petite ouverture** du processus vaginal persiste, ne laissant pas la place à une anse intestinale, en revanche le liquide péritonéal s'épanche et peut former soit un **kyste du cordon spermatique** si la masse liquidienne est circonscrite au-dessus du testicule, soit un épanchement liquidien entre les deux feuillets de la séreuse vaginale constituant alors une **hydrocèle du testicule**.



2.3.7. Torsion du testicule :

La torsion du cordon spermatique appelée abusivement «torsion du testicule» est liée à une anomalie congénitale de fixation du pôle inférieur du testicule à la face profonde du scrotum, qui permet à celui-ci de tourner autour de l'axe du cordon spermatique (canal déférent, artères et veines spermatiques).

L'artère spermatique se trouve comprimée par cette torsion et le testicule est alors dans un état d'ischémie (arrêt de l'irrigation sanguine). Il s'agit d'une **urgence urologique**. Le traitement est uniquement chirurgical, et la détorsion doit être faite dans les 6 premières heures pour éviter des lésions irréversibles du testicule.

Cette complication grave peut survenir dès la petite enfance jusqu'à l'adolescence. Elle est rare chez l'adulte

4. Principales anomalies des organes génitaux FEMININS :

La fusion anormale de la partie caudale des canaux de Müller à pour conséquence diverses malformations utéro-vaginales. Un élément relativement constant de cette pathologie malformative est **l'association d'anomalies de l'appareil génital et du système urinaire**, l'embryogénèse de ces deux systèmes étant intimement liée.

4.1. Malformations utéro-vaginales :

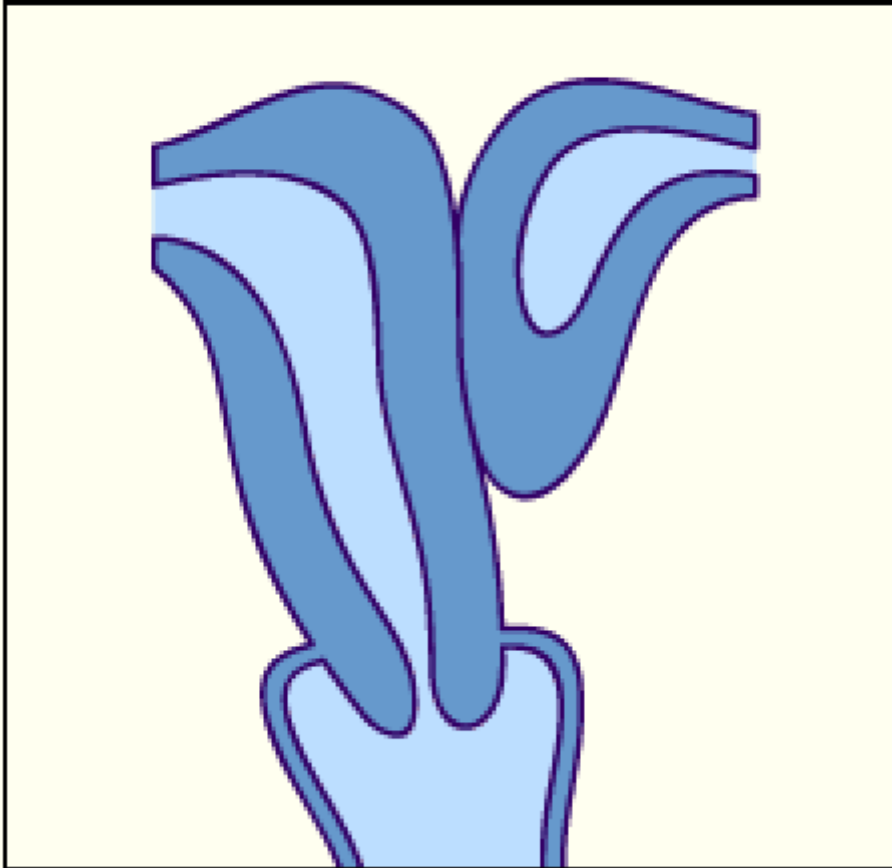
Comme nous l'avons vu précédemment en l'absence d'hormone anti-müllérienne, les canaux de Müller vont se développer. Ce développement comporte 3 phases

- la migration des canaux de Müller vers le sinus urogénital
- l'accolement du tiers inférieur des canaux de Müller formant la cavité utérine et les 3/4 supérieurs du vagin
- la résorption de la cloison inter-Müllérienne (fin du 3e mois)

L'**absence de migration** ou la **migration caudale** incomplète des canaux de Müller vers le sinus urogénital sera responsable

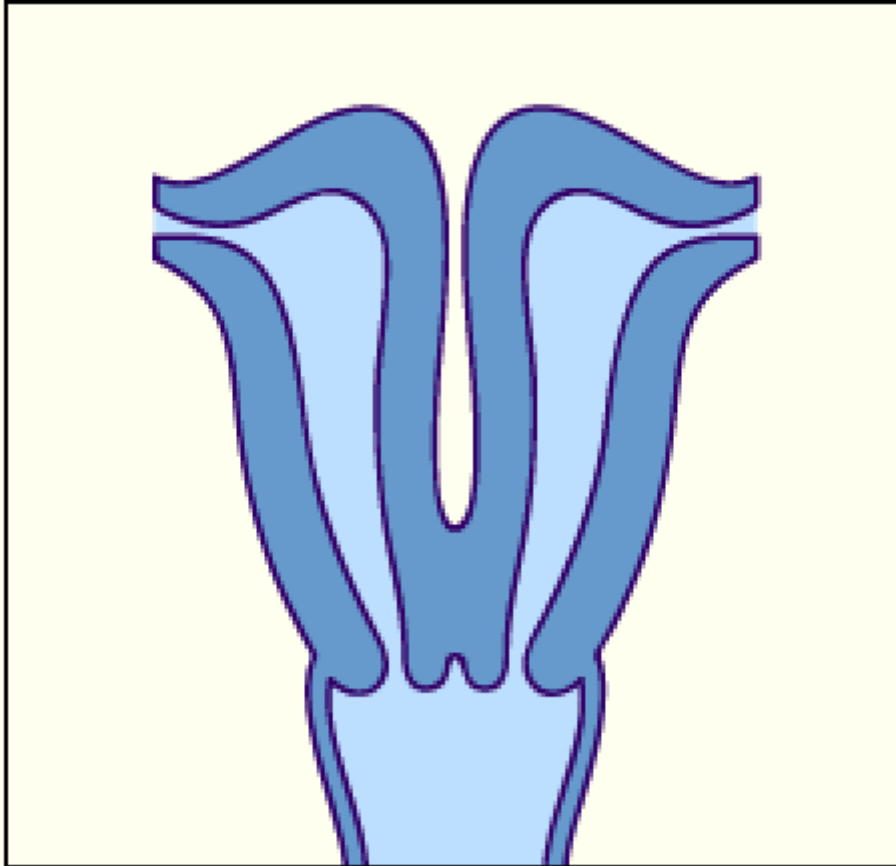
d'atrésies et / ou d'aplasies utérines complètes ou non, souvent associées à des malformations rénales. C'est le cas notamment du Syndrome de Maye Rokitansky Kuster Hauser.

Fig. 75 - Atrésie unilatérale avec utérus unicorne, unicervical



Le **défaut de fusion** partiel ou total de la partie terminale des canaux de Müller, ou le développement incomplet (atrésie) d'un des canaux est responsable de la formation d'utérus bicorne uni- ou bicervical, avec ou sans duplication vaginale. C'est l'utérus bicorne unicervical qui est le plus fréquent.

Fig. 76 - Utérus didelphe bicervical



L'absence de résorption de la cloison médiane séparant les canaux de Müller conduit à un utérus cloisonné:

- utérus cloisonné total cloison du fond au col
- utérus cloisonné sub-total cloison du fond à l'orifice interne du col
- utérus cloisonné corporeal cloison s'arrêtant au-dessus de l'isthme

L'absence de développement de la **lame épithéliale vaginale** aboutit à une **aplasie vaginale** toutefois **rarement isolée**. En effet, en raison de leur **origine commune** les malformations du vagin et de l'utérus sont habituellement liées.

Fig. 77 - Utérus bicorné bicervical

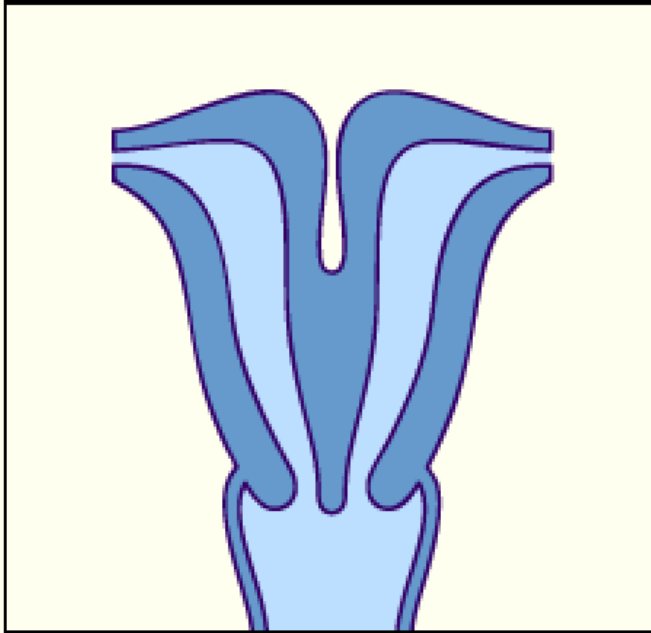


Fig. 78 - Utérus bicorné unicervical

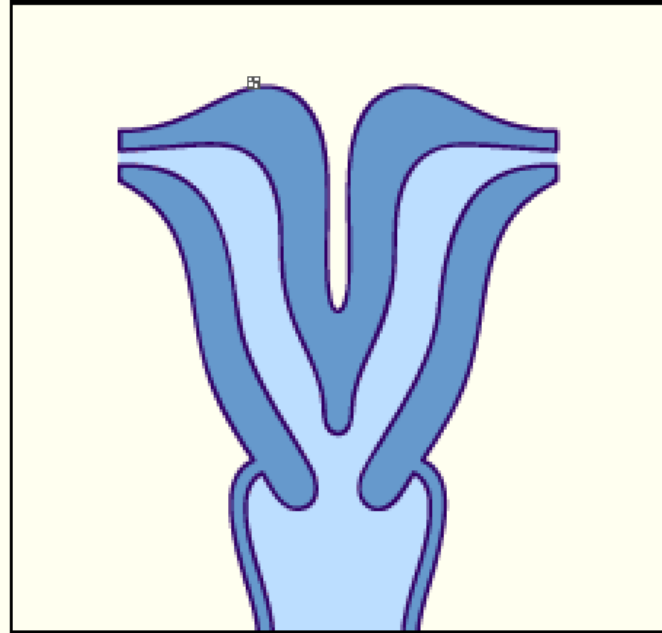


Fig. 79 - Utérus cloisonné total

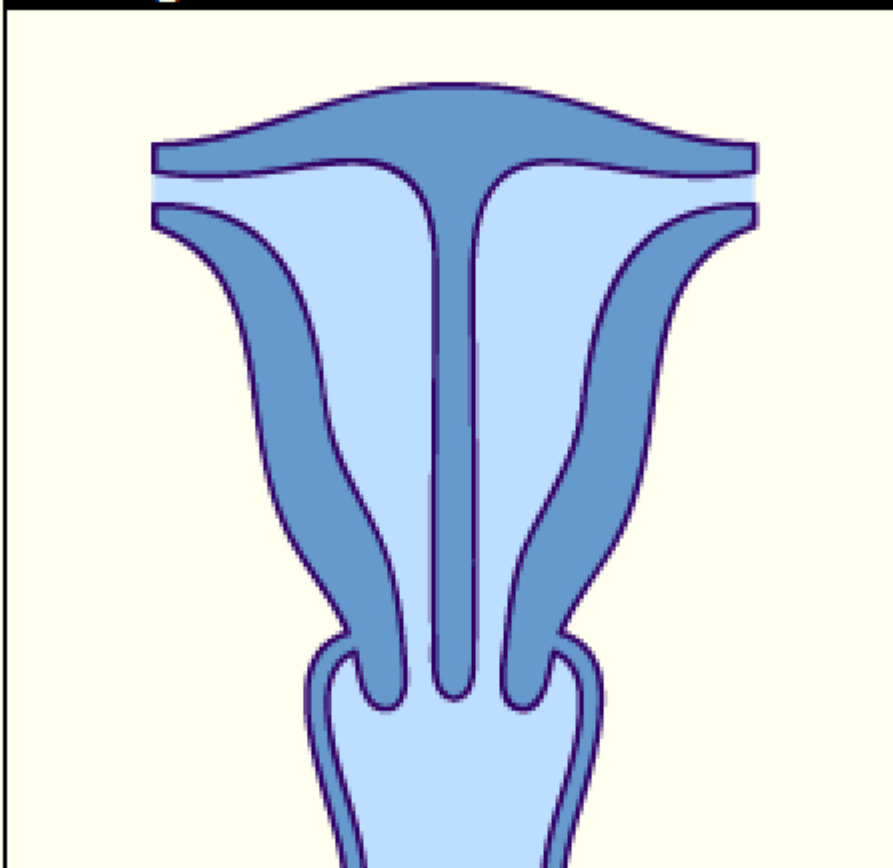


Fig. 80 - Utérus cloisonné sub-total unicervical

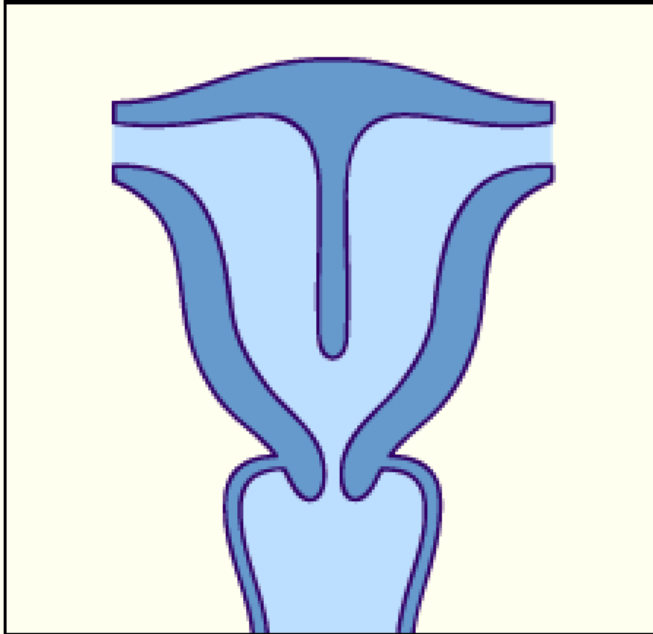
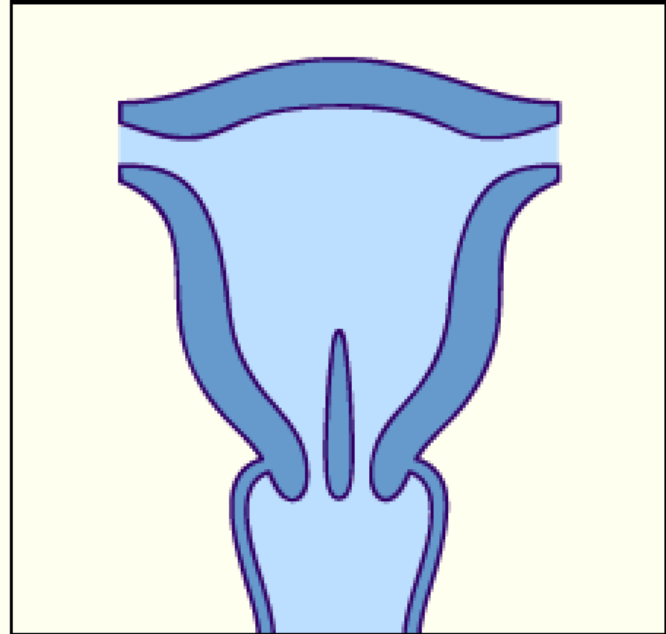


Fig. 81 - Utérus cloisonné corporel bicervical



4.2. Imperforation hyménale :

L'imperforation hyménéale est une malformation rare. Son diagnostic et sa prise en charge imposent un dépistage précoce afin de préserver la fertilité ultérieure de ces jeunes filles. Ce diagnostic doit se faire idéalement à la naissance par l'examen soigneux des organes génitaux externes de tous les nouveaux nés de sexe féminin. Plus fréquemment le diagnostic est évoqué chez une adolescente présentant une aménorrhée primaire avec des caractères sexuels secondaires normaux et présentant des douleurs abdominales cycliques. La prise en charge est chirurgicale. De nouvelles techniques ont permis d'assurer un flux menstruel normal tout en respectant la virginité.

L'hymen est un reliquat du feuillet mésodermique qui se perforé normalement pendant les dernières étapes du développement embryonnaire. L'imperforation hyménéale est un incident rare estimé à 1 pour 2000 naissances féminines. La majorité des cas rapportés dans la littérature sont sporadiques, néanmoins, quelques cas familiaux ont été décrits laissant présumer d'une prédisposition génétique probable . Des cas d'hymens imperforés secondaires à des abus sexuels ont aussi été rapportés [3]. Aucune parmi les patientes que nous avons présentées n'a d'antécédents familiaux d'imperforation hyménéale.

Le diagnostic d'imperforation hyménéale est possible in utéro devant la constatation à l'échographie d'un hydroméetrocolpos. Le diagnostic in utéro présente en plus l'intérêt de rechercher des malformations rénales associées. Ce diagnostic peut se faire par un dépistage systématique à la naissance mais aussi devant un hydroméetrocolpos lors de la crise génitale du nouveau-né de sexe féminin. Le plus souvent, cette malformation est découverte à la puberté. Le diagnostic doit être suspecté devant une jeune fille présentant une aménorrhée primaire avec des caractères sexuels secondaires normalement développés. Les patientes consultent généralement pour des douleurs pelviennes récurrentes secondaires à l'accumulation du sang dans le vagin ou hémato-colpos .

Le caractère cyclique des crises douloureuses peut manquer étant donné l'irrégularité habituelle du cycle menstruel au cours de la période péripubertaire . Les douleurs peuvent être trompeuses, pseudo-appendiculaire et induire des interventions 'en excès' pour suspicion d'appendicite aigüe.

L'hémato-colpos peut comprimer l'urètre et être à l'origine d'une dysurie, d'une rétention vésicale complète voire d'une urétéro-hydronephrose bilatérale. Quatre cas d'imperforations hyménéales ont été révélés par une rétention vésicale complète dans notre série.

Einsenberg a rapporté à travers une série de 44 observations d'hématocolpos, 7 cas de rétention vésicale. La constipation relève du même mécanisme compressif.

Le sang est retenu d'abord dans le vagin, puis l'utérus (hématométrie) et éventuellement les trompes. Son volume varie d'une patiente à une autre et peut même atteindre 3 litres. Le flux menstruel rétrograde peut altérer les trompes ou entraîner des lésions d'endométriose qui peuvent entraver la fertilité ultérieurement. Toutefois, cette éventualité est rare si le diagnostic est établi précocement et la fertilité est généralement conservée.

Le diagnostic clinique de cette malformation est le plus souvent facile. L'examen de l'abdomen met en évidence une tuméfaction sus-pubienne ovale, à grosse extrémité supérieure, aux contours réguliers, de consistance fluctuante ou rénitente, sensible, mate à la percussion, et plongeant en bas derrière la symphyse pubienne. L'inspection de la vulve permet de reconnaître l'imperforation en montrant une membrane translucide bleutée faisant saillie entre les petites lèvres. Le toucher rectal perçoit une tuméfaction médiane, antérieure, de consistance liquidienne, rénitente, se prolongeant avec la masse abdominale et descendant à proximité du sphincter anal.

En cas de doute diagnostique, l'échographie peut être utile en montrant l'hématocolpos sous la forme d'une image médiane, rétrovésicale de tonalité liquidienne contenant quelques échos hétérogènes. Elle permet aussi d'apprécier le retentissement en

amont de la rétention menstruelle en recherchant une hématométrie, un hématosalpinx et un épanchement intraabdominal .

La coelioscopie permet d'établir un bilan lésionnel précis du retentissement en amont et de traiter une éventuelle endométriose ainsi que les adhérences périannexielles secondaires à l'inflammation chronique . Elle est surtout indiquée en cas d'hématocolpos important faisant craindre un retentissement en amont .

Le traitement de l'imperforation hyménéale consiste en une hyménéotomie ou une hyménectomie dont le but est de drainer l'hématocolpos.

L'excision circonférencielle totale de l'hymen risque d'entraîner une sclérose et une dyspareunie orificielle . Elle est donc à éviter. L'hyménéotomie doit permettre un écoulement menstruel normal en essayant de respecter autant que possible la virginité de ces jeunes patientes surtout dans notre contexte social et d'assurer une vie sexuelle ultérieure normale en évitant la resténose. Pour cela, il faut respecter les orifices des glandes de Bartholin à 5 heures et à 7 heures et inciser à 11 heures en position gynécologique afin de libérer la berge inférieure du méat urinaire et d'assurer une désolidarisation méato-hyménéale. Plusieurs techniques chirurgicales sont proposées dans la littérature.

Salvat recommande la technique des incisions hyménales radiaires étoilées qui est simple mais qui ne garantit pas la virginité. Cette technique a été réalisée chez 5 de nos patientes. Une autre technique a été décrite par Ali et al [24]. Elle consiste à exciser

une petite collerette centrale de l'hymen à travers laquelle on introduit une sonde de Foley. Le ballonnet de la sonde est gonflé à 10 cm³. Cette sonde est ensuite retirée après 2 semaines. Cette technique nous a parue intéressante, car simple, moins invasive que les autres méthodes et préserve l'architecture normale de l'hymen. Le seul inconvénient relatif à cette technique est la gêne secondaire au port de la sonde pendant 2 semaines. Les résultats de cette technique sont plutôt encourageants : seules deux patientes sur 65 ont présenté une sténose hyménales secondaire dans la série de Acar [25]. Dans tous les cas, un contrôle clinique postopératoire doit être systématique pour vérifier l'absence de sténose secondaire, comme c'est le cas chez l'une de nos patientes.

Ceci dit, le meilleur traitement reste préventif, basé sur un diagnostic précoce de la malformation et sur une chirurgie entreprise après développement des organes génitaux mais avant l'apparition de l'hématocolpos.

5. Pathologies de la DIFFERENCIATION sexuelle d'origine génétique et hormonale (ambigüité sexuelle)

:

Si à un stade embryonnaire précoce l'évolution vers le phénotype masculin ou féminin se fait de manière incomplète, il en résulte un «**état intersexué**» ou **hermaphrodisme** dans lequel l'histologie des gonades et l'anatomie des organes génitaux externes sera **ambiguë**.

Classification de Prader des ambigüités sexuelles :

Type 1 : vulve normale avec hypertrophie clitoridienne

Type 2 : large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris (inus urogénital à 2 orifices séparés pour l'urètre et le vagin). Grandes lèvres séparées ou partiellement soudées.

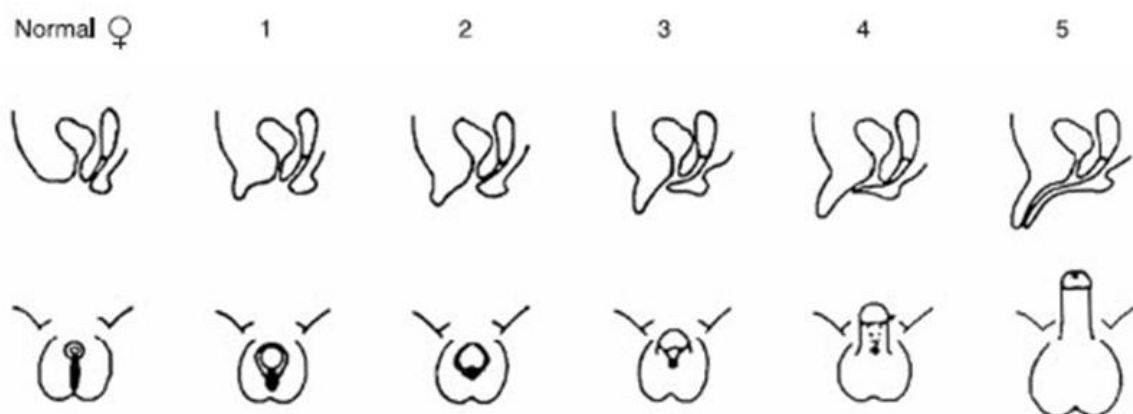
Type 3 : clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.

Type 4 : aspect de garçon avec verge hypoplasique et souvent coudée. Hypoplasie périnéale, orifice unique d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias) correspondant à un sinus urogénital dans lequel s'abouche à quelques cms du méat un vagin hypoplasique. Grandes lèvres soudées.

Dans le **type 4 bis** le vagin ne communique pas avec le sinus et ne peut donc pas être démontré par la génitographie.

Type 5 : aspect de garçon cryptorchide. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre.

Dans le **type 5 bis**, le vagin ne communique pas avec l'urètre.



Grade 1 = genitalia of female appearance, with just an enlarged phallus; Grade 2 = phallus further enlarged, associated with posterior fusion of the labioscrotal folds, without a urogenital sinus; Grade 3 = significant increase in phallus size, associated with almost complete fusion of the labioscrotal folds, and the presence of a urogenital sinus with perineal opening; Grade 4 = phallus with penile appearance, associated with complete fusion of labioscrotal folds, and a urogenital sinus with perineal opening at the base or ventral surface of the phallus; Grade 5 = phallus with the appearance of a well-developed penis, associated with complete fusion of the labioscrotal folds, and a urogenital sinus and opening in the body of the phallus or balanic area.

Figure 1 - Prader's classification of grades of genital ambiguity

Selon le type de l'ambigüité sexuelle,;

- Dans 60% des cas, il s'agit d'un pseudo-hermaphrodisme féminin :
- le caryotype est 46XX
- il existe 2 ovaires
- les OGI sont de type féminin jusqu'au 1/3 supérieur du vagin
- les OGE sont évalués selon la classification de Prader, absence de gonade palpée dans les bourrelets génitaux

La masculinisation est d'origine hormonale par hyperandrogénie :

- endogène, c'est l'hyperplasie congénitale des surrénales, cause la plus fréquente des pseudohermaphrodismes féminins (90%).
- exogène en rapport avec une hormonothérapie ou une tumeur sécrétante maternelle;

- Dans 35% des cas, c'est un pseudohermaphrodisme masculin
- le caryotype est 46XY
- il existe 2 testicules
- l'aspect des OGE et OGI est variable.

Les étiologies sont :

- un défaut gonadique :
 - de différenciation (dysgénésie gonadique représentant 30% des cas)
 - disparition après différenciation (syndrome du testis évaporé)
- un déficit hormonal (exceptionnel) en gonadotrophine ou MIF (hormone antimüllérienne.

- un défaut d'action périphérique de la testostérone
 - insensibilité totale (testicule féminisant) ou partielle
 - déficit en 5 alpha réductase qui entraîne une conversion insuffisante de la testostérone en dihydrotestostérone, d'où un défaut de différenciation masculine des OGE.
 - un syndrome polymalformatif (DRASH, WAGR ..)
 - 30% des cas restent idiopathiques.
-
- Dans 5%, il s'agit d'un hermaphrodisme vrai.

5.1. Hermaphrodisme :

Dans l'espèce humaine le terme hermaphrodisme (vrai ou pseudo) est parfois encore employé pour désigner l'intersexuation. Le terme d'hermaphrodisme appliqué aux humains a commencé à être employé par la médecine vers la fin du XIX^e siècle . et au début du XX^e siècle³. Une partie des médecins considèrent l'hermaphrodisme comme une pathologie.

Une personne atteinte de cette condition est le plus souvent infertile, même si on rapporte des cas d'ovulations ou de spermatogénèse. Les taux de testostérone et d'œstrogènes ont souvent tendance à s'inhiber l'un et l'autre (de sorte que ni les seins ni le système pileux ne se développent normalement, et parfois les organes externes restent trop peu développés pour permettre aisément un coït avec pénétration).

À la naissance, on pratique en général l'ablation de l'attribut le moins développé, opération doublée d'une hormonothérapie. On peut aussi se déterminer en étudiant l'histologie des gonades

On distingue trois types d'hermaphrodisme, l'hermaphrodisme vrai, le pseudo-hermaphrodisme féminin et le pseudo-hermaphrodisme masculin :

5.1.1. Hermaphrodisme vrai :

L'**hermaphrodisme vrai** est **très rare**. Il s'agit d'individus possédant **à la fois** un tissu testiculaire et un tissu ovarien.

Le caryotype des hermaphrodites résulte d'altérations au niveau des **gonosomes**(chromosomes sexuels) pouvant donner des **mosaïques** (environ 30%) à deux populations cellulaires résultant de la **fusion de deux zygotes de sexe différent**. Environ 60% des patients ont un caryotype **46, XX**, alors que 10% ont un caryotype **46, XY**. Pour les caryotypes 46, XX l'analyse moléculaire montre la présence du SRY dans une **minorité des cas** ce qui laisse supposer l'existence d'une mutation liée à l'X ou à un autosome qui serait responsable du développement testiculaire.

Plusieurs mécanismes sont probablement impliqués dans cette pathologie et restent encore mal compris à l'heure actuelle.

Caractéristiques physiques :

Chez les hermaphrodites vrais le phénotype est dépendant de **l'importance de l'impact du chromosome Y** qui déterminera l'imprégnation androgénique ultérieure et donc le **degré de différenciation des organes génitaux externes** dans le sens masculin ou féminin.

Ainsi chaque personne est un **cas particulier**. Les gonades des hermaphrodites présentent en général un ovotestis où cohabitent les tubules séminifères et les follicules. Il est également possible d'observer un ovaire ou **ovotestis** d'un côté et un testicule de l'autre. A noter que la taille et l'intelligence de ces individus sont normales.

5.1.2. Pseudo-hermaphrodisme :

Anomalie congénitale de la différenciation sexuelle se caractérisant par la présence de chromosomes sexuels et de gonades (testicules et ovaires) normaux mais associées à des organes génitaux externes ressemblants à ceux de ceux de l'autre sexe.

Les pseudohermaphrodismes se distinguent des hermaphrodismes car ceux-ci portent des glandes génitales ou gonades (testicules et ovaires) bien distinctes c'est-à-dire masculines pour l'homme et féminines par la femme, alors que les organes génitaux quant à eux sont totalement ou en partie seulement développés dans le sens opposé à celui des gonades. Les chromosomes sexuels sont XX pour la fille et XY pour le garçon. On distingue deux types de pseudo-hermaphrodisme : le pseudo-hermaphrodisme féminin et le pseudo-hermaphrodisme masculin.

Pour résumer les individus atteints de pseudo-hermaphrodisme possèdent soit des cellules ovariennes soit des cellules testiculaires mais jamais les deux.

Ils se caractérisent par une discordance entre leurs sexes chromosomiques (XX pour la fille et XY pour le garçon) et leurs caractères sexuels apparents correspondant à l'appareil sexuel visible de l'extérieur. L'hermaphrodisme vrai quant à lui se définit par la présence chez un même individu d'appareil génital féminin et masculin (ovaires et testicules) correspondant à une ambiguïté sexuelle.

Ce développement des organes sexuels, où l'on voit coexister à la fois des esquisses, des germes plus ou moins complets et différenciés de tissu (regroupement de cellules) masculin ou

féminin, survient très rarement. Le terme de pseudo-hermaphrodisme ou d'hermaphrodisme ne doit pas être confondu avec celui d'hommasse qui est un adjectif caractérisant une femme ayant des manières d'homme. On parle par exemple d'une femme aux manières hommasses, viriles.

*** Pseudo-hermaphrodisme chez l'homme :**

Le pseudo hermaphrodite masculin a des gonades et un caryotype (46, XY) masculins associés à des voies génitales ainsi que des organes génitaux externes ambigus.

Le pseudo-hermaphrodisme masculin est le résultat d'une anomalie précoce du fonctionnement des testicules s'accompagnant d'un défaut de sécrétion des hormones androgènes (masculines) ou encore d'une insensibilité aux hormones mâles à la suite d'un déficit des récepteurs des cellules spécifiques. Dans ce cas le sujet a un caryotype (nombre de chromosomes contenus dans ses cellules) normal de 46 XY et des testicules mais ces organes génitaux externes ne sont pas vraiment masculins. Autrement dit, au cours de l'embryogenèse (formation de l'embryon dans l'utérus de la mère) les sujets génétiquement masculins sont insensibles aux hormones mâles à la suite d'un manque de récepteurs situés sur les cellules de leur organisme. La cause de ce dysfonctionnement (mauvais fonctionnement) est une enzymopathie (anomalie enzymatique). Les enzymes sont des

protéines permettant certaines réactions de biochimie (chimie du vivant).

La différenciation masculine des **organes génitaux externes** est sous la dépendance de la **dihydrotestostérone DHT**. Cette hormone dérive de la testostérone et peut être déficiente **isolément** (déficit par mutation de la 5 alpha-réductase). Si, en revanche, les mutations affectent les enzymes requis pour la synthèse de la testostérone, les conséquences vont affecter **toutes les structures dépendantes des androgènes** pour leur différenciation, notamment les **canaux de Wolff et de Müller**.

Caractéristiques physiques lors de déficience isolée en 5 alpha réductase :

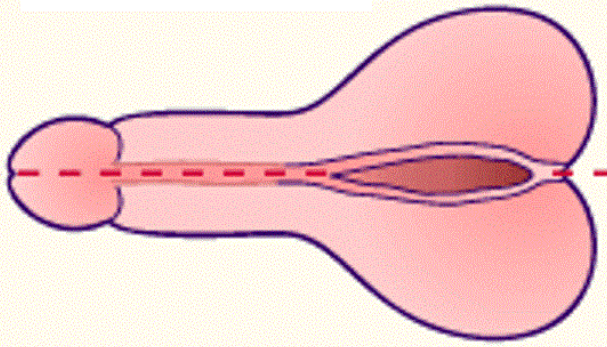
L'absence en DHT, résulte en une fusion incomplète des plis labio-scrotaux avec **hypospadias scrotal** (ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis au niveau du scrotum).

Les testicules ectopiques souvent différenciés et normaux sont producteurs d'AMH (donc les canaux de Müller dégénèrent).

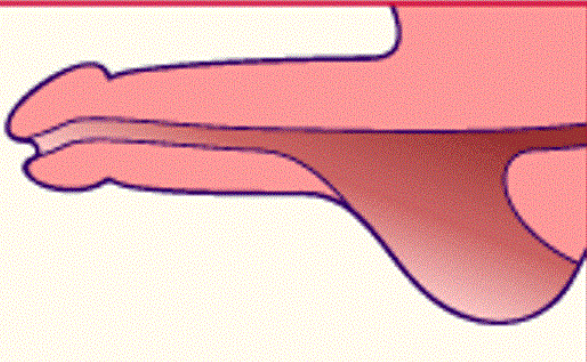
La production de testostérone à la puberté peut faire évoluer les **organes génitaux externes vers une différenciation masculine**. Ces sujets peuvent être fertiles ! Le **développement psychique est masculin**.

hypospadias pénoscrotal

C



C



Caractéristiques physiques lors de déficience en testostérone :

Toutes les structures dépendantes des androgènes pour leur différenciation sont affectées. Absence de différenciation des canaux de Wolff, les testicules ne descendent pas, les **organes génitaux externes et comportement sont féminins**. En l'absence de production de testostérone à la puberté pas de développement tardif des organes génitaux externes vers un phénotype masculin. Toutefois en raison de la production d'AMH par les testicules, les canaux de Müller dégénèrent.

Récepteurs aux androgènes anormaux ou testicule féminisant :

Maladie récessive liée au chromosome X, caractérisée par une **anomalie des récepteurs** aux androgènes. En effet, le **taux des hormones androgènes est normal**, mais les **cellules cibles sont résistantes** et le développement se fait comme si leurs récepteurs étaient absents. Les testicules sont présents et sécrètent de l'AMH, ainsi les canaux de Müller régressent. En l'absence de sensibilité des tissus cibles à la testostérone les canaux de Wolff dégénèrent. Il existe parfois un vagin rudimentaire. Les **organes génitaux externes sont féminins ainsi que le développement psychique**.

Les testicules ectopiques (intra-abdominaux, inguinaux ou dans les grandes lèvres) sécrètent des oestrogènes qui permettent un développement mammaire à la puberté.

Le **risque de cancer testiculaire** est accru en raison notamment de leur localisation ectopique, néanmoins une résection préventive précoce des testicules résulte en une ménopause précoce et en l'absence de développement mammaire, elle reste donc discutée.

* Pseudo-hermaphrodisme chez la femme :

Le pseudo-hermaphrodite féminin a des ovaires et un caryotype 46, XX avec des organes génitaux externes ambigus.

Caractéristiques physiques :

Les organes génitaux externes sont virilisés à des degrés variables, clitoris peniforme avec hypospadias, scrotum vide, et parfois oblitération vaginale.

Les organes génitaux internes (ovaires, trompes utérus et vagin) sont normaux **et une grossesse est possible !**

Il peut y avoir une virilisation complète des organes génitaux externes avec un aspect masculin normal à la naissance, mais toutefois une absence de testicules dans les bourses.

Le pseudo-hermaphrodisme féminin concerne des individus qui sont génétiquement féminins et le plus souvent d'origine hormonale. Comme pour le pseudo-hermaphrodisme masculin, le pseudo-hermaphrodisme féminin est le résultat d'une perturbation enzymatique qui se déroule au niveau des glandes surrénales du fœtus. Le sujet atteint de pseudo-hermaphrodisme féminin a un caryotype féminin normal à savoir 46 XX, il est bien porteur de glandes génitales féminines (ovaires) qui sont bien différenciés, mais ces organes génitaux externes sont proches des organes génitaux masculins.

Ceci s'explique par une imbibition hormonale mâle entraînant la formation de caractères sexuels mâles.

Une des causes les plus fréquentes de pseudo-hermaphroditisme féminin est l'hyperplasie surrénalienne congénitale. Il s'agit d'une affection de nature héréditaire atteignant les glandes surrénales, entraînant une augmentation de volume de celles-ci et une production démesurée, exagérée d'androgènes (hormones mâles). On distingue plusieurs variétés de déficits enzymatiques dont toutes se caractérisent par un virilisme (accentuation des caractères masculins) dû à un excès de sécrétion de la partie des glandes surrénales à l'origine de la fabrication des hormones androgènes. Ce mécanisme s'accompagne ou pas d'une élévation de la tension artérielle et d'une perte de liquide par l'organisme (déshydratation). Le fœtus a dans ce cas reçu des doses d'androgènes (hormones mâles).

Chez certains individus on constate une imprégnation hormonale (les cellules reçoivent des hormones) d'origine maternelle. C'est le cas par exemple quand la maman présente une tumeur des glandes surrénales ou des ovaires entraînant une virilisation (accentuation des caractères mâles). Ceci peut également survenir quand la maman prend des progestatifs durant la grossesse.

CHOIX DU SEXE

La décision est collégiale dépendant de l'anatomie génitale externe et des possibilités de reconstruction, de l'anatomie génitale interne et de ses capacités fonctionnelles, de la cause exacte de l'ambiguïté. Le choix doit être rapide, il faut absolument éviter d'avoir à modifier le sexe choisi.

Du point de vue chirurgical, l'intervention de féminisation est plus simple (créer un vagin et réduire un organe clitorido pénien) et donne de meilleurs résultats que l'intervention de virilisation pour laquelle il faut un pénis mesurant au minimum 20 à 25 mm à la naissance, avec des corps caverneux et répondant à la stimulation. Un test de stimulation thérapeutique aux androgènes est en effet essentiel :

Le choix se fait au cas par cas mais en général :

- les **pseudo-hermaphrodites féminins** sont tous élevés en filles
- pour les **hermaphrodites vrais**, le choix est possible mais il est préférable de choisir le sexe féminin .
- Pour les **pseudo-hermaphrodites masculins (PHM)**, importance du test aux androgènes dans la décision d'orientation du sexe.

Les PHM élevés en filles :

- les insensibilités totales aux androgènes ainsi que les insensibilités partielles en cas de non réponse aux androgènes.
- les anomalies de synthèse de la testostérone de phénotype féminin

les PHM élevés en garçons :

- le déficit en 5 α réductase avec traitement médical par la dihydrotestostérone.
- les PHM idiopathiques.

Le traitement chirurgical se fera de façon précoce et si possible en un seul temps.

en conclusion,

L'ambiguïté sexuelle est une situation relativement rare pour laquelle l'intervention d'une équipe médicale pluridisciplinaire et coordonnée est essentielle. Le radiopédiatre est intégré à cette équipe et doit par les examens d'imagerie (échographie, génitographie) effectués précocément contribuer au diagnostic étiologique et à la détermination du choix du sexe.

5.2. Autres type d'ambiguïté sexuelle :

5.2.1. Syndrome de Turner :

Dysgénésie ovarienne avec **phénotype féminin** et **caryotype 45, XO**, quelques rares cas de **mosaïques 45, XO / 46, XX (ou 45, XO / 46, XY qui présentent alors un phénotype masculin)**.

Les organes génitaux externes féminins sont normaux, mais le système génital interne est inachevé et les ovaires sont atrophiques. A l'âge de la puberté il y a une absence de développement des seins et une aménorrhée primaire. Les femmes ont une petite taille (pas de poussée de croissance) et présentent de manière caractéristique un cou palmé. La stérilité est définitive mais l'appareil génital est normal et permet une vie sexuelle. Un traitement substitutif hormonal est indispensable dès l'enfance.

Physiopathologie :

Le syndrome de Turner est la conséquence visible de l'absence chez la fille d'un chromosome sexuel X. On sait que la différenciation sexuelle est sous la dépendance de deux chromosomes sexuels : X et Y.

Dans la combinaison génétique XY, le chromosome Y induit la transformation de la gonade primitive en testicule. Le testicule est responsable chez l'embryon de la transformation des voies génitales indifférenciées en tractus génital mâle. Sans chromosome Y, pas de testicule, donc pas de développement des canaux de Wolff, pas de régression des canaux de Muller et finalement évolution femelle, de manière spontanée, du tractus génital.

C'est le chromosome Y qui provoque le phénotype masculin. Sans chromosome Y, le développement de l'embryon se fait sur le mode féminin "par défaut".

Dans la combinaison génétique XX, le deuxième chromosome X tient sous sa dépendance la différenciation de la gonade primitive en ovaire. Sans ce deuxième chromosome X, la gonade primitive reste à l'état indifférencié.

Dans le syndrome de Turner (X0) :

- le phénotype est féminin (l'aspect extérieur est celui d'une fille) puisqu'il n'y a pas de chromosome Y; mais il n'y a pas d'ovaire puisqu'il n'y a pas de deuxième chromosome X.

La fréquence du syndrome de Turner est de 1/2500 naissances de fille.

L'anomalie chromosomique X0 est retrouvée dans 15% des cas d'avortements spontanés précoces d'origine chromosomique.

Causes et facteurs de risque

Le diagnostic est porté :

- In utero sur un caryotype fait en raison de l'âge avancé de la mère ou d'anomalies échographiques ;
- En période néonatale devant un lymphoedème congénital localisé sur le dos des pieds et des mains, remontant parfois sur les jambes et les avant-bras. Cet oedème se résorbe et laisse place à une peau mobile, trop lâche ;
- Dans l'enfance devant une petite taille ;

- A l'âge pubertaire devant une absence de développement des seins ou une aménorrhée primaire ;
- A tout âge devant une cardiopathie.

Certaines anomalies morphologiques sont évocatrices : visage un peu rond, palmures du cou rejoignant les épaules, nombreux naevi sur la peau, thorax bombé en bouclier élargi avec des mamelons hypoplasiques très écartés. La radiographie du squelette montre une ostéoporose diffuse et de nombreux signes. Les malformations viscérales les plus fréquemment associées sont la coarctation de l'aorte et les anomalies rénales. Le niveau intellectuel est le plus souvent normal.

Les ovaires sont remplacés par une bandelette nacrée fibreuse visible par coelioscopie.

La taille adulte varie sans traitement de 142 à 147 cm.

Examens et analyses complémentaires

Devant l'absence de puberté, les gonadotrophines, LH et FSH, sécrétées par l'hypophyse sont augmentés pour tenter de stimuler des ovaires qui n'existent pas. Leur dosage dans le sang est parfois utile pour le diagnostic à cet âge.

Le frottis buccal étudiant la chromatine nucléaire des cellules desquamées montre l'absence de corpuscule de Barr (une fille normale doit avoir un corpuscule de Barr qui correspond à l'un des deux chromosomes X).

Le caryotype permet le diagnostic. Dans certains cas, il s'agit de "mosaïque" : certaines cellules ont un caryotype 46 XX et d'autres 45 X0. Dans ce cas, il est impossible de se prononcer formellement sur la possibilité de puberté spontanée et la stérilité.

La coelioscopie permet parfois de préciser les chances de maternité en jugeant de l'existence et de l'état des ovaires.

Traitement

Les traitements utilisés pour augmenter la taille sont l'hormone de croissance (GH) et les oestrogènes. Le traitement par GH conduit à une taille adulte supérieure à 150 cm dans plus de 50% des cas. Les oestrogènes sont utilisés pour induire un développement des caractères sexuels secondaires et une accélération pubertaire de la vitesse de croissance. Un traitement oestroprogestatif est ensuite entrepris.

La stérilité est en principe définitive mais l'appareil génital est normal et permet une vie sexuelle satisfaisante. Les progrès de la fécondation in vitro ont rendu possible des grossesses chez ces femmes.

5.2.2. Syndrome de Klinefelter :

Le syndrome de Klinefelter touche des hommes dont le caryotype contient trois chromosomes sexuels : 2 X et 1 Y. Le chromosome supplémentaire peut provenir aussi bien du père que de la mère. L'âge maternel élevé semble constituer un facteur de risque, car il augmente la proportion de méiose anormales, produisant des ovules avec deux chromosomes X au lieu d'un seul.

Dans 10 à 20 % des cas, l'individu est composé d'une mosaïque de cellules, certaines ayant 46 chromosomes (XY) et d'autres 47 (XXY). Les cellules à 47 chromosomes sont dues à une séparation anormale des chromosomes lors des divisions cellulaires qui ont suivi la formation de la cellule-œuf. Les conséquences du syndrome sont souvent moins importantes chez les individus mosaïques

Description clinique :

Comme dans la population générale, il y a une grande variation phénotypique dans le syndrome de Klinefelter. Il est possible de dresser un tableau clinique commun.

La mère a une grossesse normale (n'est pas émaillée de complications). Le **phénotype** [voir glossaire] est habituellement normal à la naissance et le reste jusqu'à la puberté.

Souvent, la puberté a lieu à un âge habituel mais il peut exister un retard pubertaire. L'atrophie des testicules est constante ceci contraste avec le développement normal de la verge et du scrotum, en taille et en pigmentation. Les testicules restent petits, mous, indolores à la pression. Les caractères sexuels secondaires en particulier la pilosité peuvent être peu développés.

La verge est le plus souvent de taille normale, parfois hypoplasique.

Le morphotype est variable. Certains sujets sont longilignes, avec des membres longs et une taille supérieure à celles des membres de la fratrie. Il existe cependant des sujets de morphologie masculine normale et parfois rarement des sujets avec un retard staturo-pondéral.

La gynécomastie n'est pas constante (1/3 à 1/4 des adolescents ou adultes 47,XXY). Elle apparaît vers 12 - 13 ans. Elle peut être uni ou bilatérale. Chez les sujets pubères, la gynécomastie est souvent asymétrique. Elle peut apparaître après la puberté, elle est parfois beaucoup plus tardive. Elle est habituellement juste au dessus des variations physiologiques et requiert exceptionnellement une intervention chirurgicale.

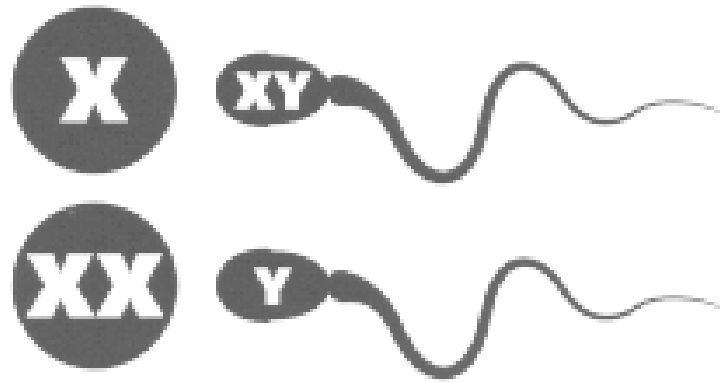
Le développement intellectuel est normal dans la majorité des cas (QI normal). Près d'un tiers des enfants 47,XXY peut présenter un retard d'acquisition du langage et des difficultés d'apprentissage de la lecture et de l'écriture. Une prise en charge précoce et adaptée de ces éventuelles difficultés est fondamentale (orthophoniste).

Sur le plan psychologique, le sujet 47,XXY peut avoir des excès d'affectivité ou d'agressivité, une intolérance à la frustration. La confiance en soi fragile demande à être restaurée.

causes du syndrome de Klinefelter :

L'apparition de ce syndrome est la conséquence d'un "accident génétique" : l'enfant est porteur de ce syndrome alors que les parents ne le sont pas.

Ce sont les chromosomes Y qui portent les gènes entraînant le développement des testicules, et de ce fait, la production d'hormones sexuelles et le développement sexuel en général.



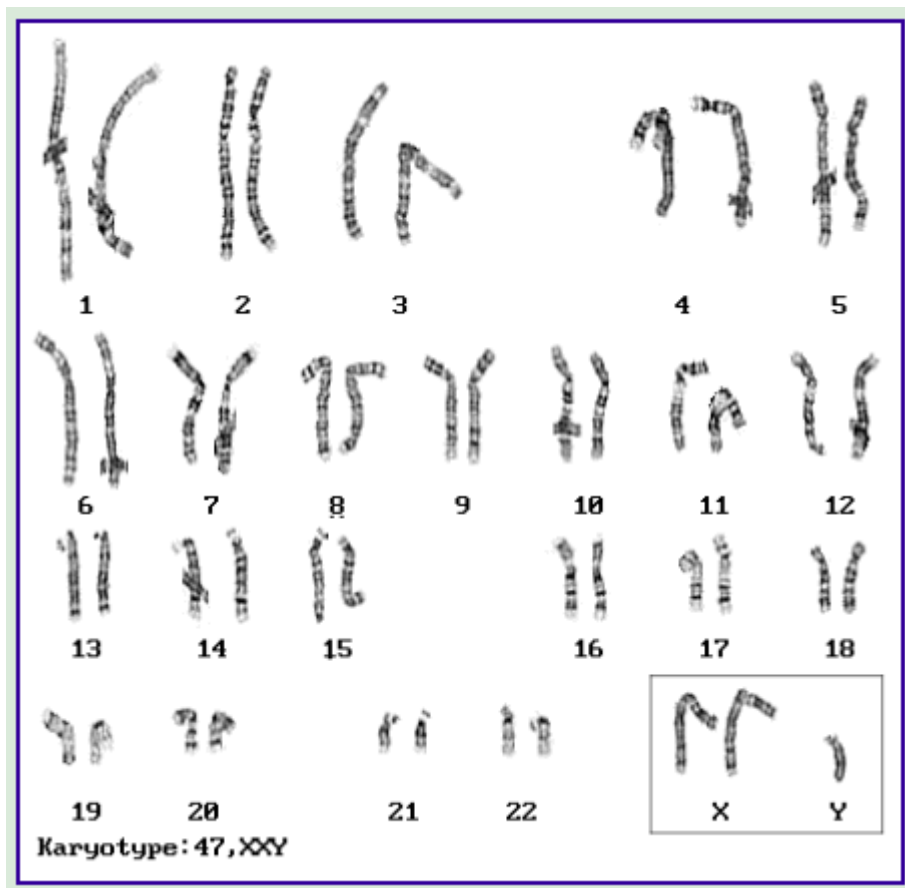
Une mauvaise séparation des chromosomes parentaux lors de la fabrication des spermatozoïdes ou des ovocytes (processus de méiose) est à l'origine de cette anomalie chromosomique : 53% des cas maternels et 47% paternels. (Equivalent à 50 - 50)

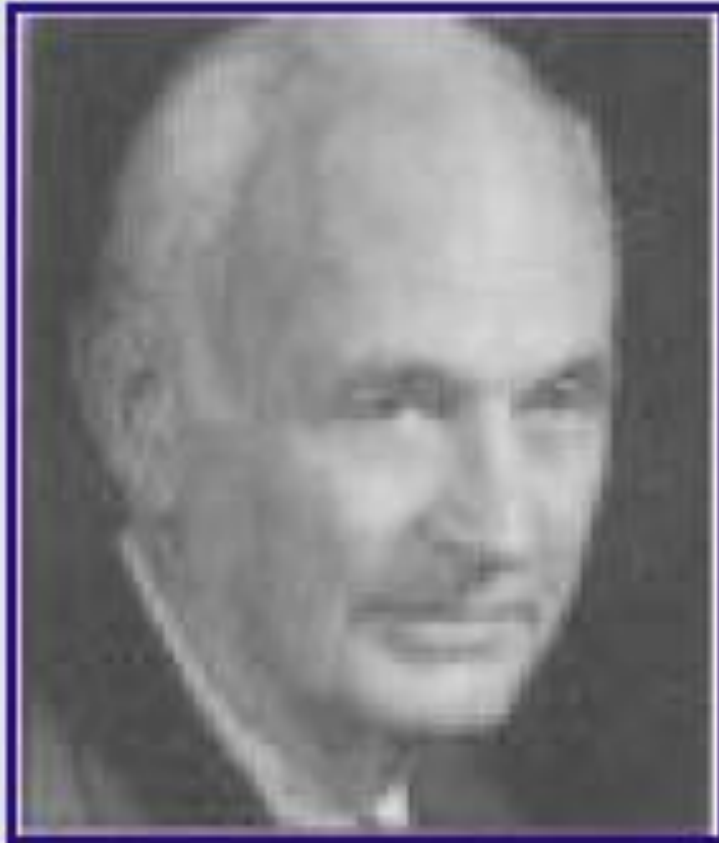
Dans 15 à 20% des cas, ce chromosome X supplémentaire n'est pas présent dans toutes les cellules. Certaines cellules possèdent 46 chromosomes (formule 46,XY), et d'autres cellules en ont 47 (caryotype 47,XXY) : on parle de mosaïque). Le pronostic est alors meilleur que dans la forme non mosaïque [voir glossaire] .

Dans cette forme, la mauvaise séparation des chromosomes s'est produite plus tard, lors de la division des cellules de l'oeuf déjà fécondé (processus de mitose [voir glossaire]). Dans ce cas, les conséquences du syndrome sont généralement moins importantes.

Le traitement du syndrome de Klinefelter :

Une administration de testostérone lors de la puberté permet de limiter l'apparition des symptômes, d'éviter par exemple le développement des glandes mammaires et de favoriser la pilosité. Poursuivi à l'âge adulte, le traitement prévient l'ostéoporose. Pour traiter l'infertilité, une assistance médicale à la procréation peut être proposée, avec par exemple une ICSI (injection intracytoplasmique despermatozoïdes) quand des spermatozoïdes sont présents





Harry F. Klinefelter

ETIOLOGIES DES MALFORMATIONS GENITALES :

L'étiologie des malformations génitales reste souvent indéterminée et la plupart des cas d'hypospadias, par exemple, sont diagnostiqués comme idiopathiques. Elle est probablement multifactorielle impliquant l'intervention de facteurs d'origine intrinsèque et extrinsèque (Silver, 2000 ; Baskin et al. 2001). De nombreux mécanismes ont été proposés, dont certains ont pu être confirmés chez l'homme et/ou reproduits expérimentalement.

Sharpe et al. (2003) et Skakkebaek (2003), s'appuyant sur des études expérimentales et épidémiologiques, suggèrent que les malformations affectant les organes génitaux externes masculins ainsi que les altérations fonctionnelles de l'appareil reproducteur se révélant à l'âge adulte, seraient la conséquence de perturbations au niveau de la programmation du développement des gonades pendant la vie embryonnaire. Certaines anomalies se produisant dans différentes séquences du processus de maturation et de prolifération des cellules de Sertoli (et des cellules de Leydig), impliquées dans la sécrétion des androgènes, pourraient expliquer la survenue de ces pathologies. Ainsi, cancer testiculaire, altérations de la qualité du sperme, cryptorchidies et hypospadias constitueraient les symptômes d'une seule et même entité : le syndrome de dysgénésie testiculaire.

1. Facteurs génétiques :

Théoriquement, toute altération affectant les gènes impliqués dans le développement de l'appareil urogénital masculin peut provoquer la formation d'un hypospadias. Des formes familiales d'hypospadias ont été décrites, causées par des mutations du gène codant pour la 5 α -réductase de type 2 ; ces cas sont cependant rares (Frydman et al. 1985).

Des mutations des récepteurs des androgènes sont responsables des syndromes partiel ou complet d'insensibilité aux androgènes pouvant se traduire dans la forme complète par un phénotype féminin chez le sujet affecté par cette mutation. Des mutations portant sur les cofacteurs de transcription seraient également à l'origine de ces syndromes. Des anomalies de la transconformation du récepteur des androgènes lors de la liaison à la testostérone ou la dihydrotestostérone ont également été décrites à l'origine de malformations génitales (Baskin et al., 2001 ; Sultan et al., 2002).

Des mutations portant sur le gène codant pour le récepteur de LH peuvent être à l'origine d'une hypoplasie des cellules de Leydig, se traduisant par un pseudohermaphrodisme masculin (Martens et al. 2002).

2. Perturbateurs endocriniens

De nombreux xénobiotiques sont capables d'interférer avec le fonctionnement normal du système endocrinien. Ces substances, d'origine naturelle ou de synthèse, largement répandues dans l'environnement et soupçonnées d'être à l'origine de troubles de la reproduction et de malformations affectant l'appareil génital mâle dans la faune sauvage, ont suscité une somme considérable de travaux de recherche durant ces vingt dernières années (WHO, 2002).

Ces xénobiotiques peuvent agir au niveau des récepteurs hormonaux, mais aussi au niveau de la synthèse, du transport, du métabolisme et de l'élimination des hormones naturelles et il est difficile de faire la distinction entre des effets primaires, directs ou indirects, et des effets secondaires résultant d'une cascade d'événements, dont la traduction peut parfois se manifester tardivement, lorsque l'individu a atteint l'âge adulte.

Si de nombreuses données sont maintenant disponibles sur les événements impliqués dans la réponse hormonale au niveau moléculaire, les relations entre ces événements et l'apparition d'effets adverses potentiels dans un organisme vivant sont mal connues. En outre, la réponse peut être modulée en fonction de la dose ; ainsi par exemple, certains phytoestrogènes se comportent *in vitro* comme des inhibiteurs de l'aromatase (hormone qui convertit la testostérone en 17β -estradiol) à de faibles concentrations mais ont des propriétés oestrogène-like à des concentrations plus élevées (Almstrup et al., 2002). Par ailleurs, les individus sont exposés à des mélanges complexes

de xénobiotiques ; ces mélanges sont susceptibles de moduler les effets propres de chaque substance, soit en les potentialisant (additivité, synergie) soit en les antagonisant. Tout ceci rend extrêmement délicate l'extrapolation de données in vitro à de potentiels effets in vivo, ainsi que les extrapolations à l'espèce humaine à partir de données expérimentales in vivo, forcément limitées. La notion de « susceptibilité génétique » pouvant conduire à la survenue de malformations congénitales commence à apparaître dans la littérature (Baskin et al., 2001 ; Manson & Carr, 2003). Ainsi les polymorphismes génétiques, qui peuvent moduler l'impact des facteurs environnementaux sur le génome, expliqueraient les différences interindividuelles observées dans la susceptibilité aux perturbateurs endocriniens rencontrés dans l'environnement.

3. Facteurs de risque reconnus

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence les facteurs de risque de survenue de cryptorchidie et d'hypospadias. Dans leur étude cas/témoin incluant 6 177 cryptorchidies, 1 345 hypospadias et 23 273 témoins, utilisant les données du registre danois, Sloth Weidner et al. (1999) ont montré l'existence de facteurs de risques communs, mais aussi de facteurs distincts pour ces deux types de malformation. L'association forte existant entre ces deux malformations chez le même sujet (risque de cryptorchidie chez un sujet porteur d'hypospadias OR 3,31 ; IC 95 % 2,44-4,48 ; risque

d'hypospadias chez un sujet présentant une cryptorchidie OR 2,94 ; IC 95 % 2,33-3,72) est en faveur de facteurs génétiques et/ou environnementaux communs. En outre, on retrouve plus fréquemment la même malformation chez un autre membre de la fratrie : le risque de cryptorchidie est multiplié par 4 lorsqu'un frère aîné présente cette malformation et le risque d'hypospadias se trouve multiplié par 10 si un aîné est hypospade.

Un petit poids de naissance chez un nouveau-né à terme et la prématurité (à l'origine d'un petit poids de naissance) constituent des facteurs de risques reconnus, ce qui suggère qu'hypospadias, cryptorchidie et retard de croissance in utero partageraient un facteur commun intervenant en début de grossesse. Cette hypothèse est renforcée par l'étude du risque de survenue de ces deux malformations dans les grossesses gémellaires : le risque est inversement corrélé au poids de naissance (Sloth Weidner et al., 1999).

3.1. Facteurs d'origine parentale

Un certain nombre de facteurs de risque de survenue d'hypospadias et de cryptorchidies liés aux parents ont été identifiés.

Ainsi, l'âge de la mère supérieur à 35 ans, la primiparité et le tabagisme pendant la grossesse ont pu être associés à un risque accru d'hypospadias et de cryptorchidie par certains auteurs (Fisch et al., 2001 ; Biggs et al., 2002). Cette association n'a cependant pas été retrouvée par d'autres (Sloth Weidner et al., 1999). L'âge de la puberté, l'obésité maternelle, la menace d'avortement constituent des facteurs de risque reconnus. Par ailleurs, l'analyse des grandes séries d'hypospadias a montré un excès d'accouchement par césarienne. Enfin, la naissance antérieure d'un enfant mort-né s'avère être un facteur de risque uniquement pour l'hypospadias (OR 2,02 ; IC 95 % 1,26-3,25) (Sloth Weidner et al., 1999).

Les facteurs de risque d'hypospadias d'origine paternelle comprennent les malformations scrotales et testiculaires ainsi qu'une mobilité réduite et des altérations morphologiques des spermatozoïdes (Fritz et Czeizel, 1996).

Recours aux techniques de procréation assistée

L'étude de Silver et al., (1999) a montré un risque 5 fois plus élevé d'hypospadias chez les garçons nés après fécondation in vitro (FIV). Une des hypothèses pour expliquer ce phénomène serait l'administration de progestérone pour maintenir la grossesse. En effet, la progestérone étant un excellent substrat pour la 5 α -réductase, elle agirait comme un inhibiteur compétitif de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, indispensable au développement normal de l'urètre. Bien que les expérimentations animales aient confirmé cette hypothèse, la plupart des études épidémiologiques n'ont pu montrer une relation entre l'exposition à la progestérone pendant le premier trimestre de la grossesse et la survenue d'hypospadias (Manson & Carr, 2003).

Le risque accru de survenue d'hypospadias observé après FIV pourrait être lié à des troubles endocriniens sous-jacents, responsables de l'hypofertilité maternelle et/ou paternelle ou encore à des anomalies endocriniennes chez le fœtus, plus fréquemment observées dans les couples hypofertiles (Silver, 2000). Une étude cas/témoins incluant 8 000 sujets, publiée par Kallen et al. en 1986, montre que la fertilité est inversement corrélée à l'hypospadias et vient en partie étayer cette hypothèse.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la tendance à l'augmentation des hypospadias observée dans certains pays - si cette tendance se confirme - pourrait être la transmission

accrue à la descendance d'anomalies génétiques (affectant le métabolisme des androgènes, mutations du récepteur des androgènes, ...) en raison de l'amélioration des techniques chirurgicales de cure d'hypospadias et par l'augmentation du recours à la FIV chez les couples hypofertiles (Fritz et Czeizel, 1996 ; Silver, 2000).

3.2. Facteurs exogènes :

Oestroprogestatifs

L'administration de progestatifs seuls pendant la grossesse ou en association avec des oestrogènes (contraceptifs oraux) en début de grossesse, a été rendue responsable de survenue d'hypospadias par certains auteurs (Aarskog, 1979). D'autres études plus récentes n'ont pas confirmé l'effet des oestroprogestatifs (Raman-Wilms et al., 1995 ; Mayr et al., 1999).

Clomifène

L'administration accidentelle de clomifène au début du 1er trimestre de la grossesse a été signalée dans 2 cas d'hypospadias, mais il n'y a pas d'argument pour conclure à une liaison causale (Briggs et al., 1998).

Diéthylstilbestrol (DES)

L'exposition au DES in utero a été associée à la survenue de cryptorchidies, d'hypospadias, de micropénis, de kystes de l'épididyme, de séminomes et possiblement des altérations de la spermatogénèse (Giusti et al., 1995 ; Briggs et al., 1998 ; Swan, 2000).

Médicaments divers

Le risque d'hypospadias est accru chez les enfants de mère épileptique et une association préférentielle est reconnue avec l'exposition in utero à deux antiépileptiques : le valproate de sodium et la carbamazépine. D'autres médicaments comme la codéine ou certains analgésiques ont parfois été associés au risque d'hypospadias, mais ces associations n'ont pas été confirmées par les études ultérieures (Briggs et al., 1998 ; North et Golding, 2000).

Infections

La survenue d'une infection virale (infection grippale) pendant le premier trimestre de la grossesse pourrait constituer un facteur de risque (North et Golding, 2000).

Régime alimentaire

Une étude longitudinale anglaise portant sur 7 928 garçons a montré un risque accru d'hypospadias chez les garçons dont la

mère avait une alimentation végétarienne (OR 4,99 ; IC 95 % 2,1-11,88). Cette même étude a montré une plus grande proportion d'enfants hypospades chez les mères qui consommaient du soja (riche en phytoestrogènes), mais de façon non significative (North et Golding, 2000).

Exposition professionnelle

Un grand nombre d'études épidémiologiques conduites ces vingt dernières années se sont intéressées aux relations entre malformations congénitales (tous sites et tous types) et exposition professionnelle.

Garcia, en 1998 a effectué une revue de 34 d'entre elles qui étudiaient spécifiquement les effets potentiels de l'exposition professionnelle aux produits phytosanitaires. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée de cette revue. Quelques études plus récentes ont cependant pu rapporter des associations positives entre l'exposition professionnelle de la mère aux produits phytosanitaires dans le mois précédant la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse et la survenue de malformations chez le nouveau-né, principalement des malformations affectant le squelette et le système nerveux central (Garcia et al., 1999 ; Engel et al., 2000). Les études tentant de montrer un lien entre l'exposition paternelle aux produits phytosanitaires pendant les 3 mois précédant la conception et le début de la grossesse, et la survenue de malformations congénitales ne sont pas concluantes (Garcia et al., 1998).

Une des difficultés réside dans l'étude même de ces pathologies qui sont variées, parfois rares et difficiles à diagnostiquer. De

plus, l'exposition à certains xénobiotiques pourrait induire des avortements spontanés de foetus malformés, qui ne sont pas diagnostiqués et par conséquent jamais enregistrés.

L'autre difficulté est liée à l'estimation de l'exposition, caractérisée le plus souvent de façon sommaire par le lieu de résidence et/ou la catégorie socio-professionnelle (Vrijheid et al., 2003). Or l'exposition doit être décrite le plus précisément possible pour les deux parents car certains xénobiotiques sont susceptibles d'induire leurs effets avant la conception chez le père et/ou pendant les « fenêtres » critiques du développement foetal, qui peuvent être de courte durée (quelques semaines). En outre, les individus sont rarement exposés dans leur profession à une seule substance mais plutôt à des mélanges.

Ces difficultés méthodologiques sont encore accrues lorsque les données d'exposition sont recueillies rétrospectivement. Tout ceci souligne la nécessité de mettre en place des études capables de caractériser et d'évaluer précisément l'exposition, avant de tenter d'établir des relations avec la survenue de malformations congénitales.

L'étiologie des malformations des organes génitaux externes est multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque cliniques ont été identifiés, en particulier retard de croissance intra-utérin et hypofertilité d'origine paternelle et/ou maternelle imposant le recours aux techniques de procréation assistée. Des regroupements de cas familiaux sont également bien documentés, suggérant des facteurs de risque d'origine à la fois

génétique et environnementale. Plusieurs types de mutations portant sur les gènes impliqués dans l'activité et le métabolisme des androgènes ont déjà été identifiés, permettant de déterminer des sous-groupes de population génétiquement susceptibles. Le rôle précis de l'exposition aux multiples substances possédant des propriétés de perturbateur endocrinien présentes dans l'environnement reste encore à définir. Les études les plus récentes émettent l'hypothèse de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé avec une substance (ou un mélange de substances) à propriétés de perturbateur endocrinien, qui pourrait à partir d'un certain seuil, conduire au développement d'une ou plusieurs malformations génitales. Des études d'épidémiologie moléculaire conduites chez les sujets porteurs de malformations des organes génitaux externes permettraient de mieux identifier les sous-groupes prédisposés et viendraient en partie étayer cette hypothèse.

PARTIE PRATIQUE :

Epidémiologie des malformations génitales :

1. Problématique

- 1.1. Contexte
- 1.2. Données bibliographiques
- 1.3. Objectifs de l'étude
- 1.4. Difficultés de l'étude

2. Matériels et méthodes :

- 2.1. Vérification préliminaire de l'excès de malformations génitales
- 2.2. Recueil des cas
- 2.3. Paramètres épidémiologiques
- 2.4. Discussion des résultats
- 2.5. Conclusions

1. Problématique :

1.1. Contexte :

Suite au signalement d'une augmentation du nombre de cas de malformations graves affectant l'appareil génital (**hypospadias, cryptorchidies, micropénis, pseudohermaphrodisme**), observés dans le service maternité du CHU du Tlemcen, on a envisagé d'investiguer cette problématique.

Et aussi compte tenu des données issues d'études expérimentales in vivo et in vitro mettant en évidence les propriétés toxiques de certains produits chimiques pour la fonction de reproduction, le but a porté sur l'étude descriptive de ces cas, avec recherche d'une exposition environnementale particulière.

1.2. Données bibliographiques

Carlsen et al. font état en 1992 d'une diminution progressive et régulière de la fertilité masculine depuis une cinquantaine d'années en Europe et en Amérique du Nord, observation confirmée par la suite par Swan et al. (2000) qui évaluent cette réduction entre 1 à 3 % par an. Parallèlement on observe une augmentation de la prévalence des hypospadias et des cryptorchidies ainsi qu'une augmentation du taux d'incidence des cancers du testicule (Paulozzi et al., 1997 ; Coleman et al., 1993).

L'une des hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène serait l'exposition environnementale à des perturbateurs endocriniens, susceptibles d'entrer en compétition directe avec les androgènes ou d'interférer avec les différents processus androgéno-dépendants au cours de l'embryogenèse (OMS, 2001). Parmi les substances présentant

ces propriétés, on trouve certains produits phytosanitaires dont les effets perturbateurs endocriniens ont été démontrés in vitro et chez l'animal (fongicides dérivés du triazole, insecticides organochlorés et organophosphorés, pyréthrinoïdes, herbicides aryloxyacides...) (Le Blanc et al., 1997).

Cependant, même si des effets similaires chez l'homme sont fortement soupçonnés (Thonneau et al., 1999), on n'a pu les démontrer à ce jour avec certitude que pour une seule molécule, le dibromochloropropane, qui a entraîné plusieurs centaines de cas d'infertilité masculine lors d'expositions professionnelles (Whorton et al., 1979).

Plusieurs études épidémiologiques (Nurminen et al, 1994 ; Engel et al, 2000 ; Bell et al, 2001) ont mis en évidence une relation entre l'exposition de la mère à différents produits phytosanitaires pendant la grossesse et l'observation de malformations chez le nouveau-né, principalement des malformations affectant les membres et de façon beaucoup plus rare, des malformations de l'appareil génital masculin.

Même si des associations positives existent, on ne peut pour autant tirer des conclusions définitives car les études ne prennent pas en compte tous les facteurs de confusion, l'estimation de l'exposition est trop imprécise et il n'existe pas de marqueurs biologiques d'exposition pertinents à ces niveaux de doses.

1.3. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette première étape est de déterminer par la collecte d'informations si la présence d'un excès de malformations génitales (MG) ou d'une surexposition environnementale dans la population de la wilaya de Tlemcen est plausible.

Par ailleurs, la plausibilité d'une relation entre les cas de malformations génitales signalés et la présence de facteurs de risques en question.

Les cas ont été recensés sur 6 mois du **1^{er} janvier au 30 juin 2014**.

1.4. difficultés de l'étude :

la profession des parents n'est pas décrite de façon suffisamment précise pour évaluer l'environnement professionnel et l'exposition à des substances spécifiques, a posteriori.

Par ailleurs, il apparaît difficile de mettre en évidence une augmentation du nombre de ces cas, en l'absence de données de référence fiables (sur les années antérieures).

***Etude spécifique de l'incidence chez les enfants d'agriculteurs :**

Ce type d'étude est difficile à mettre en place rapidement car toutes les données nécessaires ne sont pas disponibles à l'heure actuelle. Il s'agit notamment de la distribution des naissances

agriculteurs/non agriculteurs dans la zone et sur la période d'étude et de l'incidence des malformations étudiées chez les agriculteurs.

2. Matériels et méthodes :

2.1. Vérification préliminaire de l'excès de malformations génitales :

Le risque de malformations génitales à la wilaya de Tlemcen sera estimé par le calcul du rapport de ces cas chez les sujets résidant dans la région et pendant la période d'étude. Le risque de MG pourra également être estimé région par région, ce qui permettra la comparaison de la wilaya de Tlemcen avec les autres wilayas du territoire national.

les cas recueillis feront l'objet d'une étude spécifique : description clinique précise et recherche d'une exposition environnementale.

La présente première étape consiste en une vérification préliminaire de l'excès de cas, de l'existence ou non d'une surexposition aux pesticides des populations concernées, de la plausibilité d'un lien entre exposition et survenue des malformations génitales.

Les conclusions de cette étape seront discutées dans le but de décider la poursuite ou non des investigations et de **juger l'opportunité d'engager des études plus approfondies**, telle

qu'une étude d'incidence exhaustive, une évaluation précise de l'exposition et la pertinence d'une étude analytique.

La poursuite des investigations conduira à réaliser une étude d'incidence approfondie, avec révision de la définition de cas, recherche exhaustive des cas et description précise des expositions des cas.

2.2. recueil des données :

Toutes les informations seront recueillies à l'aide d'un questionnaire; aucune donnée directement nominative ne figurera sur ce questionnaire.

Questionnaire : « Malformations de l'appareil génital du nouveau né »

Sexe :

Date et lieu de naissance :

1. Déroulement de la grossesse :

Terme : présentation : accouchement :

* **Consanguinité** :

* **HTA** gravidique :

* **Diabète** gestationnel : Equilibré : non équilibré:

* Prise **médicamenteuse** :

* Notion **d'infections** au cours de la grossesse :

* **Surveillance de la grossesse** : « **sérologies** »,

* Autres **incidents** survenus au cours de la grossesse :

* Notion de prise de « **drogues** » par la mère au cours de la grossesse :

Tabac : alcool : cannabis :
autres :

2. ATCDs chez la mère :

Age : parité : groupage :

lieu d'habitat: rural :
urbain :

profession :

Atcds Personnels de la mère : **obstétricaux** :

médicaux et chirurgicaux :

malformations :

Atcds Familiaux de la mère : médicaux et chirurgicaux :

malformations : Ambigüité sexuelle (stade) :

Micropénis :

Hypospadias :

Cryptorchidie :

Autres :

autres malformations :

3. ATCDs chez le père :

lieu d'habitat (rural ou urbain) :

profession :

Notion de prise de **drogues** :

Atcds Personnels du père : médicaux et chirurgicaux :

malformations :

Atcds Familiaux du père : médicaux et chirurgicaux :

malformations : Ambigüité sexuelle (stade) :

Micropénis :

Hypospadias :

Cryptorchidie :

Autres :

autres malformations :

4. ATCDs chez la fratrie :

malformations de l'appareil génital: Ambiguïté sexuelle (stade) :

Micropénis :

Hypospadias :

Cryptorchidie :

Autres :

autres malformations :

5. Examen clinique du nouveau né :

A la naissance :

Poids :

taille :

PC :

FC :

FR :

APGAR :

Appareil neurologique :

succion :

moro :

grasping :

tonus général :

Autres notions :

Appareil cardio-vasculaire :

Dyspnée (intensité) :

cyanose :

HPM :

pouls :

TRC (temps de recoloration cutanée) :

Souffles cardiaques (siège, temps et intensité) :

Autres notions :

Appareil pleuro-pulmonaire :

FR :

détresse respiratoire (score) :

Autres notions :

Abdomen :

Foie : Rate : reins :

Autres notions :

Appareil uro-génital : Ambigüité sexuelle (stade) :

 ectopie testiculaire : unilatérale : bilatérale :

 Micropénis (taille) :

 Hypospadias :

 Cryptorchidie :

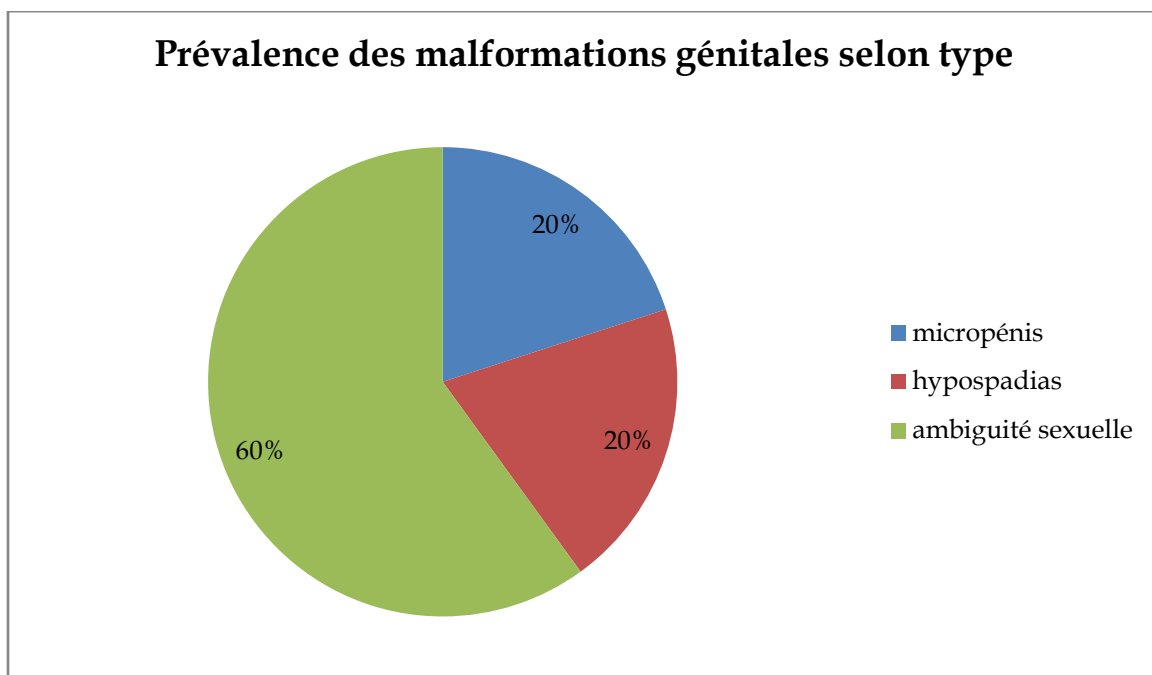
imperforation anale :

Autres malformations :

3.3. Paramètres épidémiologiques et discussion:

Prévalence des malformations génitales selon le type :

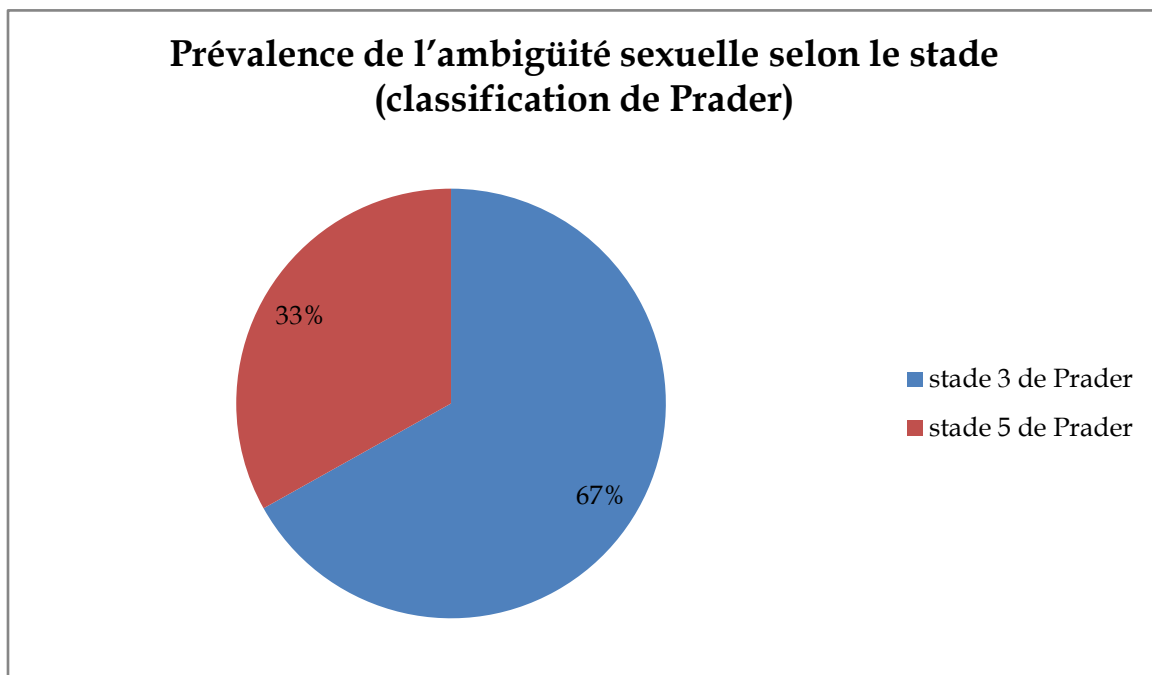
Type de la MG	Nombre des cas	prévalence
micropénis	1	20%
hypospadias	1	20%
Ambigüité sexuelle	3	60%
Nombre total	5	100%



* l' ambigüité sexuelle était prédominante par rapport aux autres malformations génitales.

Prévalence de l'ambigüité sexuelle selon le stade (classification de Prader) :

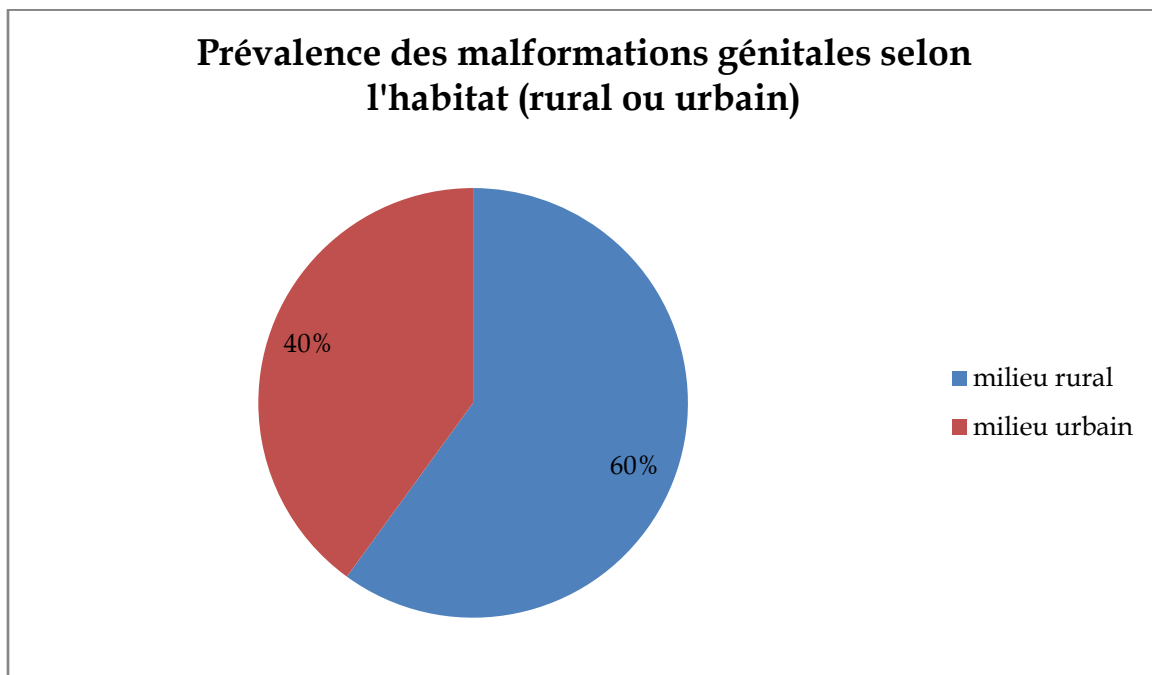
Ambigüité sexuelle (stades de Prader)	Nombre des cas	Prévalence
Stade 3	2	67%
Stade 5	1	33%
Nombre total	3	100%



* 67% des ambigüités sexuelles recensés dans notre étude étaient de stade 5.

Prévalence des malformations génitales selon l'habitat (rural ou urbain):

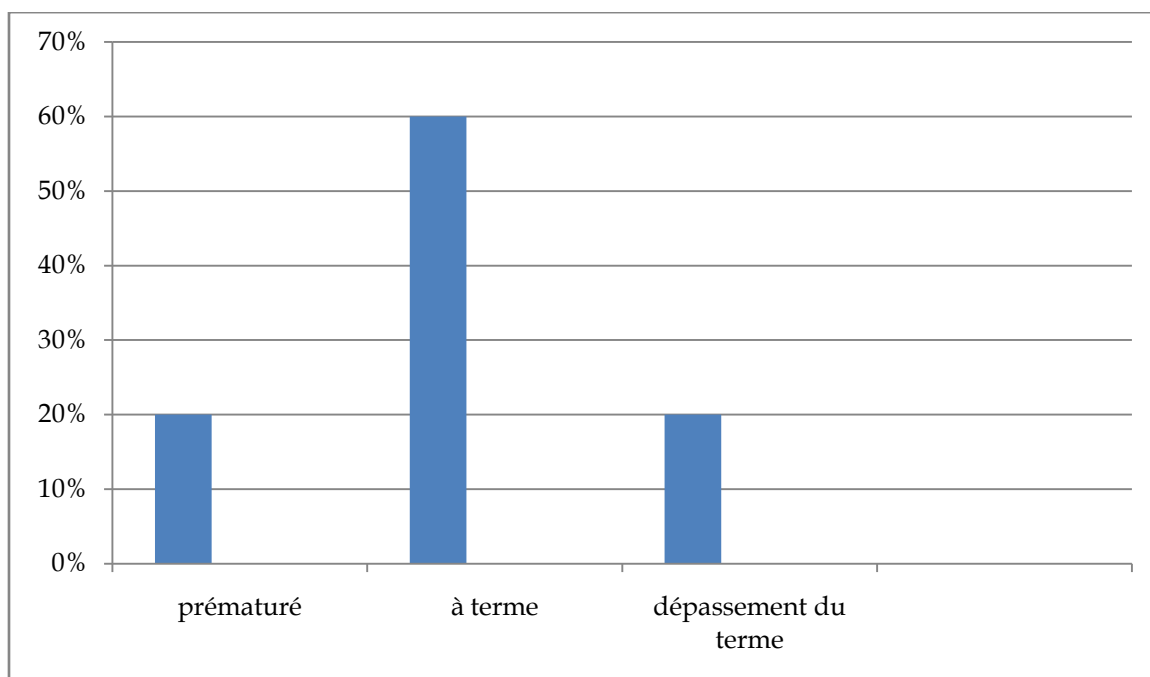
Habitat	Nombre des cas	prévalence
rural	3	60%
urbain	2	40%
Nombre total	5	100%



* la prévalence des malformations génitales était plus grande en milieu rural qu'en milieu urbain.

Prévalence des malformations génitales selon le terme de la grossesse :

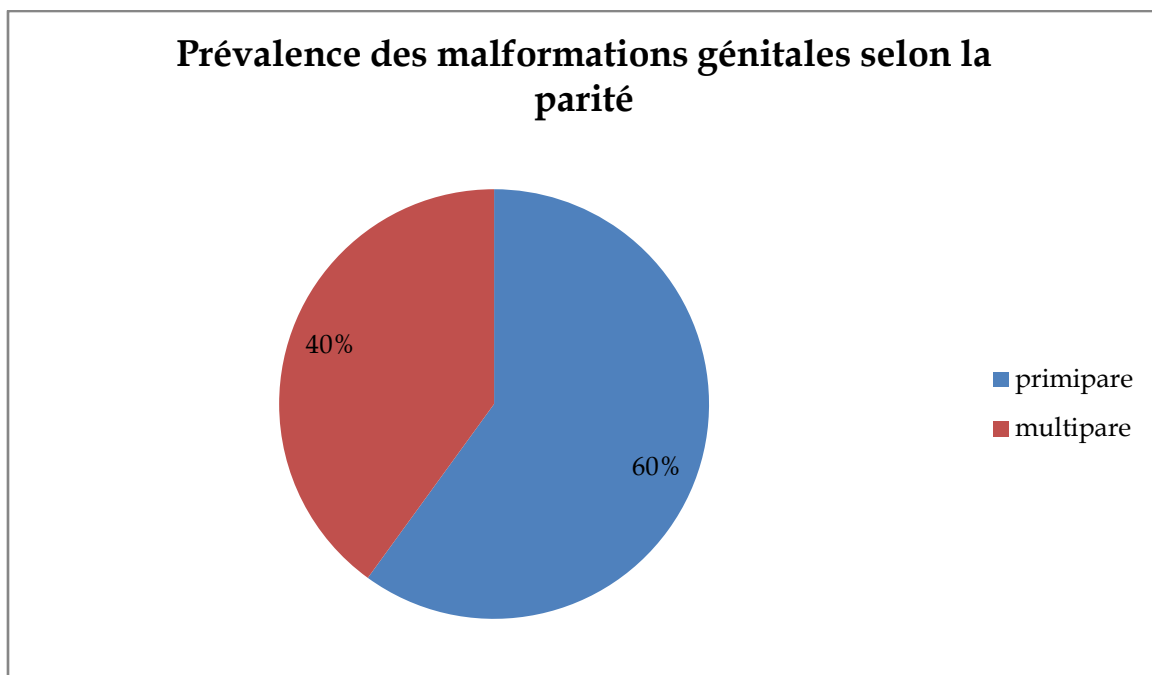
Terme de la grossesse	Nombre des cas	prévalence
Prématuré	1	20%
A terme	3	60%
Dépassement du terme	1	20%
Nombre total	5	100%



* 60 % des malformations génitales sont nés à terme.

Prévalence des malformations génitales selon la parité :

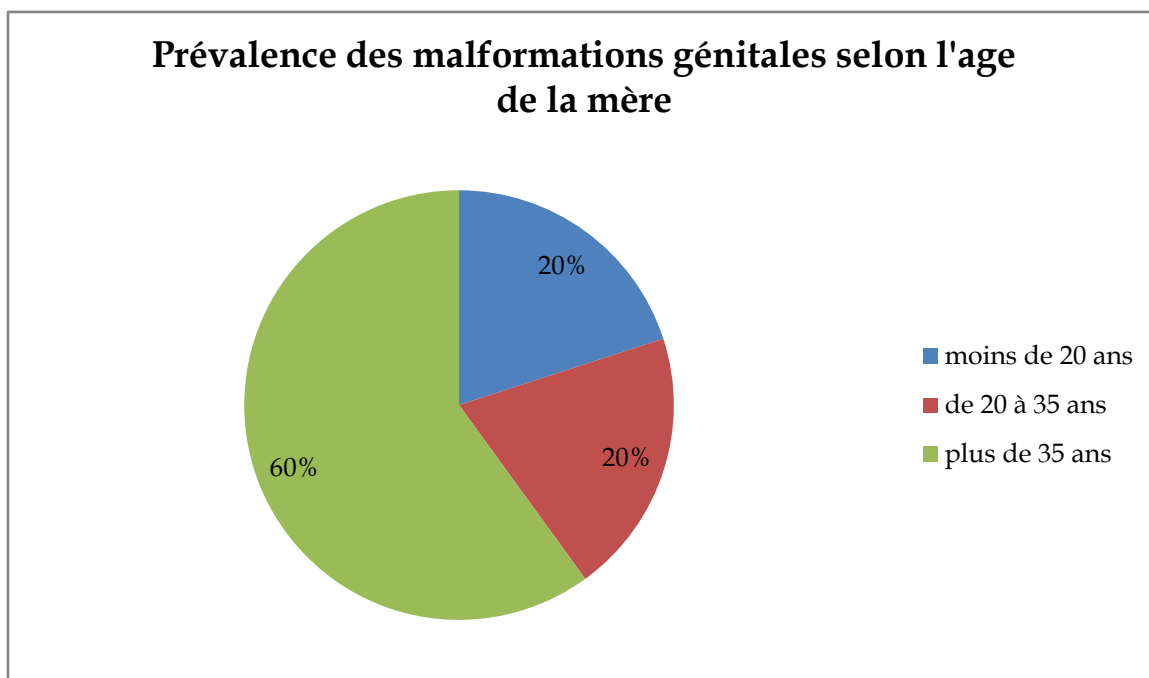
parité	Nombre des cas	prévalence
primipare	3	60%
multipare	2	40%
Nombre total	5	100%



* 60 % des cas de malformation génitales reportés sont nés de mère multipares.

Prévalence des malformations génitales selon l'âge de la mère:

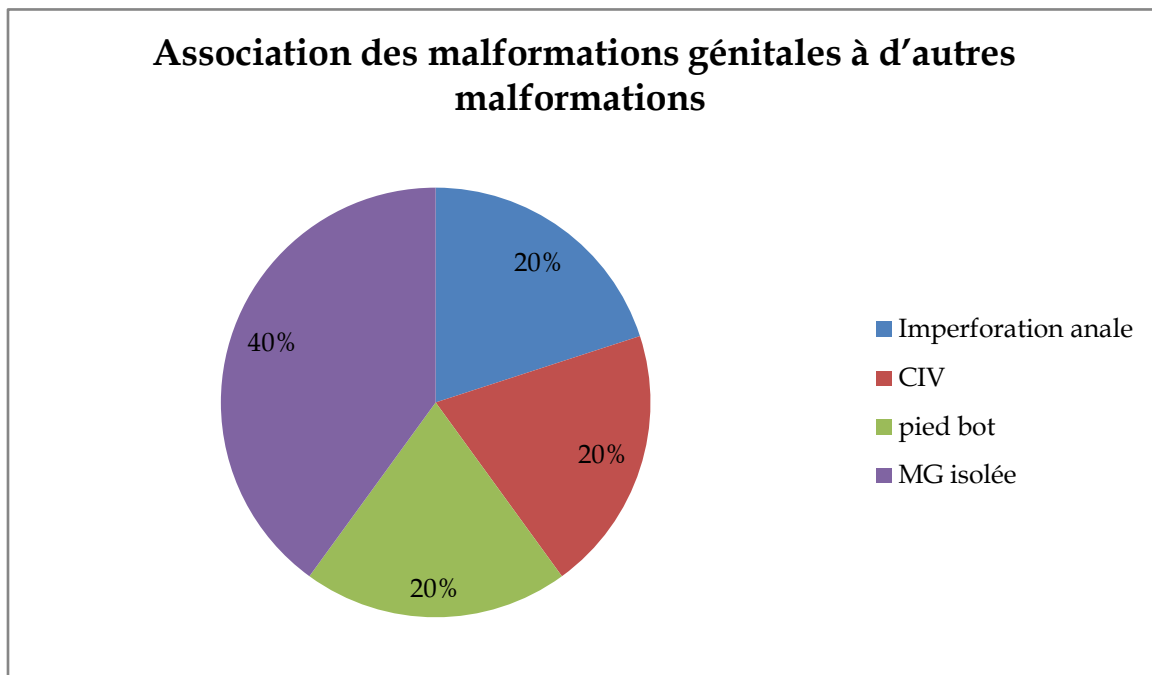
Age de la mère	Nombre des cas	prévalence
Moins de 20 ans	1	20%
De 20 à 35 ans	1	20%
Plus de 35 ans	3	60%
Nombre total	5	100%



* 60% des cas de malformations génitales leurs mères étaient âgés de plus de 35 ans.

Association des malformations génitales à d'autres malformations :

Type de la malformation associée	Nombre des cas	prévalence
Imperforation anale	1	20%
CIV	1	20%
Malformation des pieds	1	20%
MG isolée	2	40%
Nombre total	5	100%



* 60% des malformations génitales étaient associées à d'autres malformations (imperforation anale 20%, communication cardiaque intra-ventriculaire 20%, pied bot 20%)

* dans notre étude, il n'y avait pas de relation entre la survenue des malformations génitales et les facteurs suivants :

- consanguinité.
- diabète chez la mère.
- prise médicamenteuse chez la mère.
- exposition aux pesticides.

3.5. discussion :

Le nombre des cas de malformations génitales recensé sur les 6 mois d'étude s'approche au chiffre reporté par le professeur Sultan sur 1 an d'étude, 3 cas dans notre étude ont survenus dans des familles qui habitent en milieu rural, mais dans l'interrogatoire nous n'avons pas trouvé de notion d'exposition aux pesticides, en outre, l'interrogatoire avec les parents des deux autres cas rapportés n'a pas trouvé une exposition particulière aux produits chimiques.

L'étude du professeur Charles Sultan, endocrinologue pédiatrique au CHU de Montpellier était porté sur 11 cas de malformations affectant les organes génitaux externes de nouveau-nés de sexe masculin, recensés dans son service en un an (2001).

Ces malformations génitales masculines (hypospadias, cryptorchidie, micropénis, pseudohermaphrodisme) avaient en

commun le fait de survenir dans des familles d'agriculteurs ou de personnes qui manipulaient des produits chimiques.

Les investigations effectuées chez ces 11 cas ont révélés des perturbations des fonctions endocrines et un profil génétique normal.

Il y'a d'autres projets d'étude qui ont été lancé dans le monde :

* l'étude Timoun que L'Inserm (U 435) qui explorera spécifiquement les conséquences des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal en Guadeloupe dans une cohorte de 1 200 femmes enceintes et 300 nouveaux-nés.

* l'étude des facteurs déterminants pré et postnataux du développement et de la santé de l'enfant sont explorés par l'étude Eden (Inserm-IFR 69) ainsi que par l'étude Pelagie (Inserm-U 435) qui s'intéresse plus spécifiquement aux relations entre pollutions environnementales et reproduction en Bretagne.

* Il y'a eu une autre étude en France qui a visé à mettre en évidence certaines particularités géographiques concernant la répartition de ces malformations génitales.

Une telle analyse peut être utile pour définir les régions où il semble plus intéressant d'initier des études complémentaires.

Conclusion :

Dans notre échantillon, nous n'avons pas trouvé des facteurs spécifiques liés à l'environnement ni d'antécédents familiaux de malformations génitales.

La période d'étude était courte (6 mois) et l'échantillon était petit pour pouvoir établir la liaison entre les facteurs de risque en question et la survenue de la malformation génitale.

En Algérie, il n'y a pas encore d'études dans ce sujet, on souhaite que dans l'avenir il y'aurait des programmes dans ce sens, établies sur plusieurs régions, ainsi l'échantillon sera plus important et les hypothèses établies seront plus concluantes, afin d'apprécier l'état et les répercussions de notre environnement sur le développement embryonnaire.



VI. Bibliographie :

Aarskorg D. Current concepts:maternal progesterins as a possible cause of hypospadias. N Engl J Med1979; 300:75-78.

Aho M, Koivisto AM, Tammela TLJ, Auvinen A. Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish Hospital Discharge data 1970-1994. Environ Health Perspect 2000; 108:463-5.

Aho MO, Koivisto AM, Tammela TLJ, Auvinen AP. Geographical differences in the prevalence of hypospadias in Finland. Environmental Research 2003; 92:118-23.

Almstrup K, Fernandez MF, Petersen JH, Olea N, Skakkebaek N, leffers H. Dual effects of phytoestrogens result in U-shaped dose-response curves. Environ Health Perspect 2002; 110(8):743-8.

American academy of Paediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia; policy

statement American Academy of Peadiatrics. Peadiatrics 1997; 4:590-4.

Andersen B, Mitchell M. Recent advances in Hypospadias: current surgical technique and research in incidence and etiology. Current Urology Reports 2001; 2:122-6.

Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption : is there a connection ? Environ Health Perspect 2001; 109(11):1175-83.

Berkowitz GS, RH Lapinski, SE Dolgin, JG Gazella, CA Bodian, IR Holzman. Prevalence and natural history of Cryptorchidism. Pediatrics 1993; 92(1):44-9.

Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. Maternal, delivery and perinatal characteristics associated with cryptorchidism:a population-based case-control study among births in Washington state. Epidemiology 2002; 13(2):197-204.

Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. Epidémiologie:principes et Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon

méthodes quantitatives. Editions INSERM 1995.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5ème ed, Williams et Wilkins, Baltimore, 1998.

Bugel H, Pfister C, Liard-Zmuda A, Bachy B, Mitrofanoff P. Intérêt de l'exploration et du traitement par coelioscopie des testicules impalpables:a propos d'une série de 48 cas. Progrès en Urologie1998; 8:78-82.

Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, Selvin S, Torfs CP, Curry CJ. Hypospadias in California:trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 2003; 14(6):701-6.

Cerasaro TS, Brock WA, Kaplan GW. Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias:is screening necessary ? *J Urol* 1986; 35:537-42.

Chambers EL, Malone PSJ. The incidence of hypospadias in two English cities:a case-control comparison of possible causal factors. *BJU International* 1999; 84:95-8.

Chilvers C, Pike MC, Forman D, Fogelman K, Wadsworth MEJ. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet* 1984; 2:330-2.

Choi J, Cooper KL, Hensle TW, Fisch H. Incidence and surgical repair of hypospadias in New York state. *Urology* 2001; 57(1):151-3.

Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10ème révision,OMS-Genève, 1993.

Comité de la Prévention et de la Précaution, Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires, 2002.