

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

Hypospade : bénin ou compliqué ?

RÉSUMÉ : L'hypospade est une malformation congénitale fréquente dont le pronostic est lié au degré de divergence du corps spongieux. Les hypospades antérieurs sont bénins. Des explorations biologiques et anatomiques sont nécessaires avant le recours au chirurgien, dans les hypospades postérieurs, les hypospades familiaux, mais aussi tous types d'hypospade dès qu'il est associé à une cryptorchidie, un scrotum bifide, une verge < 20 mm (chez un nouveau-né à terme), ou toute autre anomalie (squelettique, rénale, cardiaque...).

La mini-puberté dès 4-6 premiers mois de vie est une période d'intense activité gonadotrope chez les nouveau-nés. Elle permet avec une grande facilité d'explorer la fonction gonadique des garçons hypospades. Les dosages hormonaux (testostérone, AMH) seront prélevés le premier jour de vie.

Rappelons que tout nouveau-né porteur d'un "hypospade" sans gonade palpée doit être considéré, jusqu'à preuve du contraire, comme une fille porteuse d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, et bénéficier d'un dosage de 17-OH progestérone (17-OHP) en urgence.



→ C. BOUVATTIER

Endocrinologie pédiatrique,
Hôpital Bicêtre. Faculté de médecine
Paris 11. Centre de référence
des maladies du développement
sexuel, PARIS.

L'hypospade est une anomalie congénitale du pénis, avec un défaut de position de l'urètre le long de la face ventrale de la verge. Il est souvent associé à un prépuce incomplet et une coudure de la verge. Un garçon sur 250 à 300 naît avec un hypospade, soit environ 1 500 garçons/an en France. L'incidence des hypospades sévères isolés (postérieurs, pénoscrotaux et périnéaux), les seuls qui soient systématiquement explorés médicalement, est inconnue. De nombreuses classifications existent (*fig. 1*). Il est admis que 50 % des hypospades sont antérieurs, avec un méat dans la région du gland. Ces hypospades sont peu sévères et ne doivent pas être explorés sur le plan endocrinien s'ils sont isolés (verge et scrotum normaux, pas de cryptorchidie). Un tiers des hypospades sont moyens, et 20 % sont postérieurs. Les hypospades postérieurs sont statistiquement plus souvent associés à d'autres anomalies congénitales [1].

Sur quels critères un hypospade doit-il être exploré médicalement avant d'être

adressé à un chirurgien ? Et quelles anomalies doivent évoquer la possibilité d'une anomalie du développement sexuel, et donc conduire à surseoir transitoirement à la déclaration du sexe du nouveau-né ?

L'augmentation de la prévalence des hypospades reste débattue : elle a été notée en Chine, en Australie, aux États-Unis et en Europe [1, 2]. L'hypospade a une assez forte composante génétique : 5-10 % des enfants porteurs d'hypospade sont le second cas de la famille, avec un risque de récurrence familiale, évaluée récemment dans la population danoise à 12 % chez les apparentés du premier degré.

Des études chez les jumeaux ont montré une concordance de 18 à 51 %. Environ 15 % des hypospades sont monogéniques. Ceux-là sont en général sévères. Lors de l'exploration d'un hypospade sévère, une anomalie génétique est diagnostiquée dans un cas sur deux [2].

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

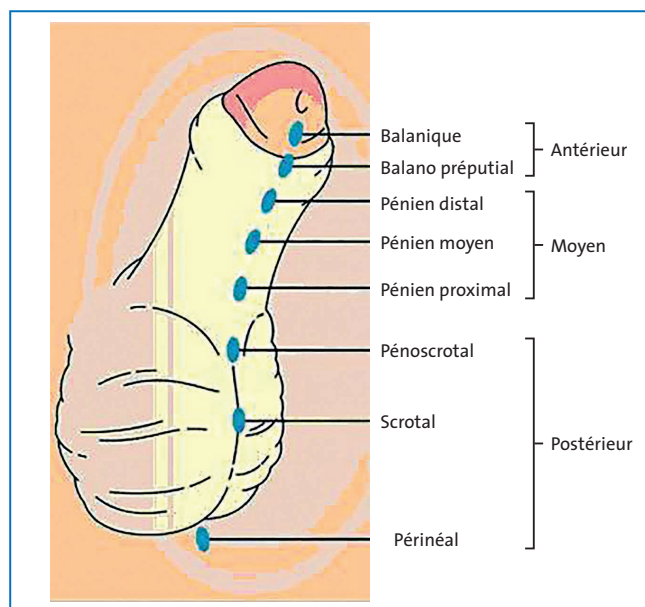


FIG. 1 : Classification des hypospade.

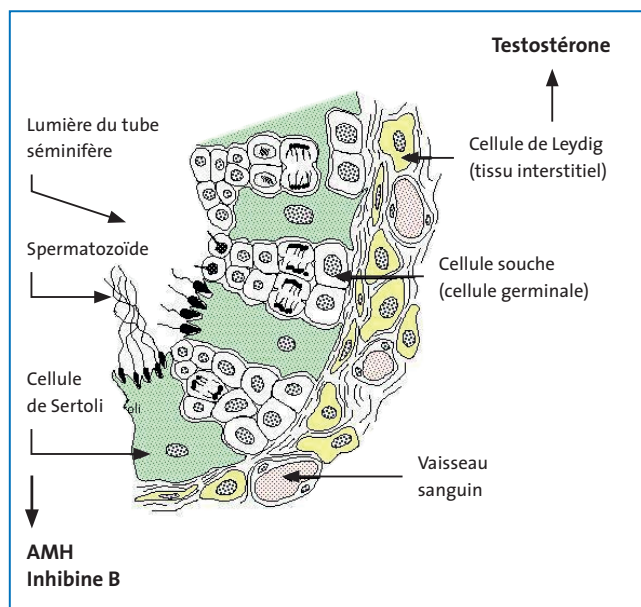


FIG. 2 : Coupe testiculaire observée au microscope.

Comment se forme un hypospade ?

L'urètre se développe sous l'influence de la testostérone (T) produite par les cellules de Leydig fœtales du compartiment interstitiel du testicule, sous l'impulsion de l'hCG placentaire puis de la LH fœtale (*fig. 2*).

Cette testostérone est convertie en dihydrotestostérone (DHT) dans la peau génitale. T et DHT lient le récepteur des androgènes présent dans le mésenchyme de l'épithélium urétral et les cellules androgénodépendantes. Toute anomalie de la voie de signalisation de la testostérone (sécrétion anormale ou action anormale) peut donc donner un hypospade, le développement de l'urètre nécessitant l'action des androgènes entre 8 et 16 semaines de grossesse. Il est évident que les explorations faites à la naissance le sont très à distance de la morphogenèse urétrale...

Les mécanismes de l'urétrogenèse sont encore très mal connus. Dans le modèle

murin, plusieurs protéines impliquées dans l'organogenèse de l'urètre sont connues (HOXA13, Shh, Bmp2, Bmp4, Bmp7, Fgf8, Fgf10, Wnt5a...), mais la plupart de ces protéines sont impliquées dans les voies de développement d'autres organes de l'embryon.

À côté de la génétique, l'exposition transitoire à des facteurs environnementaux agissant comme des disrupteurs endocriniens, à un moment critique du développement, peut être responsable d'hypospade [3].

La prévalence des hypospades est plus fréquente chez les nouveau-nés porteurs de RCIU harmonieux que chez les nouveau-nés macrosomes : des facteurs vasculaires pourraient être en cause dans cette anomalie du développement [4].

Examiner un hypospade

Rappelons que tout nouveau-né porteur d'un "hypospade" avec une cryptorchidie bilatérale doit être considéré,

jusqu'à preuve du contraire, comme une fille porteuse d'une hyperplasie congénitale des surrénales, et bénéficier d'un dosage de 17-OH progestérone (17-OHP) en urgence, sans attendre le résultat du dépistage.

La recherche d'antécédents familiaux est importante, même si elle est souvent peu contributive (consanguinité, hypospade, cryptorchidie, gynécomastie pubertaire, infertilité, traitements reçus pendant la grossesse ou pour l'induire, décès en période néonatale). Les clichés d'échographies prénatales seront revus. L'examen clinique d'un hypospade n'est pas toujours facile. La principale difficulté clinique est liée au risque de méconnaître un hypospade postérieur en qualifiant le type d'hypospade à partir de l'endroit où se situe l'orifice urétral, et non pas à partir de la divergence du corps spongieux (*fig. 3*).

L'examen clinique permet de mesurer la longueur de la verge (moyenne à terme 3 cm), du bout du gland au pubis). On notera la position du méat urétral et la divergence du corps spongieux,

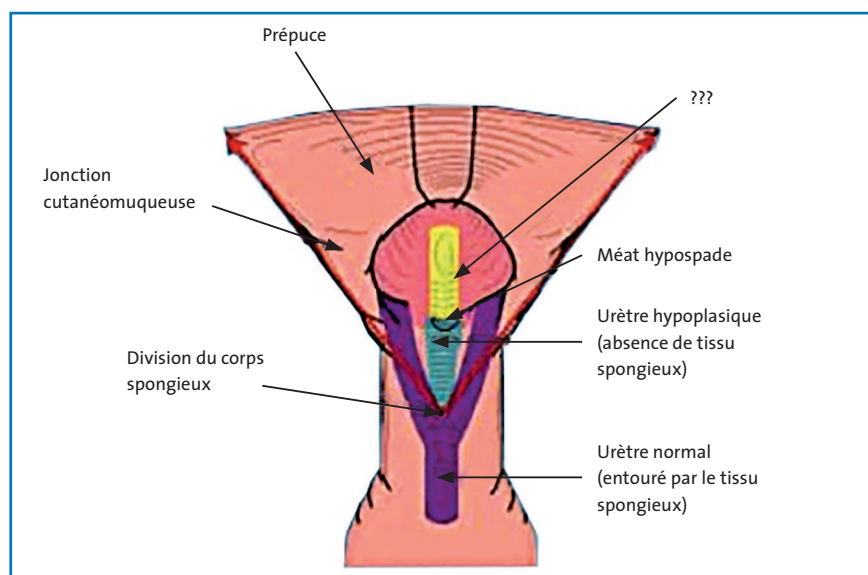


FIG. 3 : La divergence du corps spongieux définit la gravité de l'hypospade.

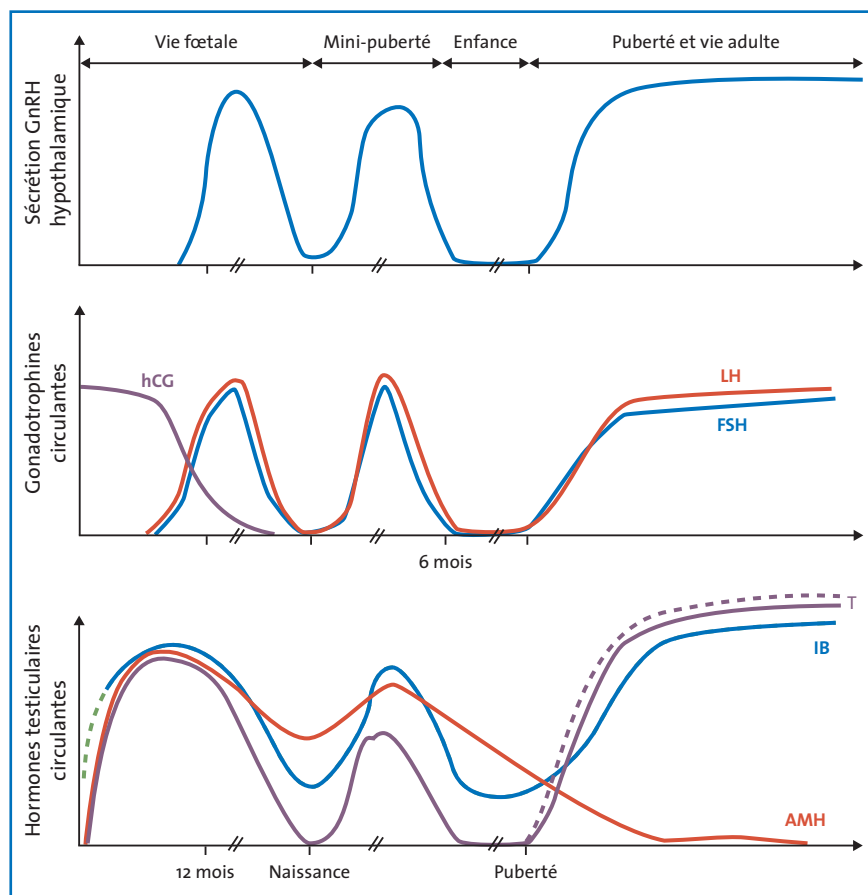


FIG. 4 : L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire au cours de la vie (Bouvattier et al. *Nat Rev Endocrinol*, 2011;8:172-182).

la coudure éventuelle de la verge qui est fréquente dans les hypospades sévères, l'aspect du scrotum (bifide et implanté au-dessus de la verge, strié ou pas, fusionné ou pas), la position des gonades et leur taille. L'examen complet du nourrisson sera réalisé.

Quand prescrire un bilan ?

Lorsqu'un hypospade est découvert chez un nouveau-né, les critères suivants nécessitent que des explorations biologiques et anatomiques soient réalisées avant le recours au chirurgien :

– les hypospades sévères, situés à la base de la verge et plus en arrière (postérieurs, pénoscrotaux, périnéaux) (fig. 1);

– les hypospades familiaux :

- tout type d'hypospade s'il est associé à une cryptorchidie uni ou bilatérale,
- tout hypospade associé à un scrotum bifide,
- tout hypospade associé à une verge < 20 mm (chez un nouveau-né à terme),
- tout hypospade associé à une anomalie squelettique, rénale, cardiaque, une dysmorphie.

Dans ces situations, le bilan doit être fait le plus tôt possible. La testostérone, produite par les cellules de Leydig, est élevée de façon physiologique dans les 36 premières heures de vie. Puis elle diminue et réaugmente entre 12 et 15 jours de vie et pendant 4-6 mois. On appelle cette période la mini-puberté (fig. 4). La fonction des cellules de Sertoli du testicule peut être évaluée à tout moment par un dosage d'AMH. L'inhibine B n'est pas un examen de routine chez un nouveau-né.

Quel bilan ?

>>> Dans les hypospades sévères, associés à d'autres malformations, ou si aucune gonade n'est palpée, le FISH

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

de l'Y et/ou un caryotype sont systématiques. Ils permettent de dépister une mosaïque 45,X/46,XY. De plus, l'hypospade est une malformation très fréquemment retrouvée dans les anomalies chromosomiques.

>>> Le dosage de la testostérone (T), le premier jour de vie (jusqu'à H36) ou après J12, reflète l'activité du contingent leydigien (**fig. 2**). L'AMH est un marqueur très sensible de la fonction sertolienne du testicule. L'inhibine B est, elle aussi, produite par les cellules de Sertoli, mais son utilité dans l'exploration des hypospades n'est pas encore démontrée.

Les gonadotrophines sont mesurées après J12. Élevées, elles évoquent un défaut de développement précoce de la gonade, touchant les fonctions leydigienne et sertolienne.

>>> Devant un phénotype sévère (verge courte, gonades ectopiques, hypospade postérieur), isolé, chez un enfant eutrophe, un avis spécialisé doit être demandé. Les très rares mutations du récepteur des androgènes prédisent parfois un phénotype génital pubertaire catastrophique, ce qui peut amener à discuter avec les parents un choix de sexe féminin. L'analyse ciblée ou systématique des gènes impliqués dans la détermination ou la différenciation du testicule se discute secondairement. Parfois, l'anomalie génitale se situe dans un contexte malformatif qui permet de cibler les recherches [3, 5]. L'exploration étiologique des hypospades sévères permet, lorsqu'elle est contributive, de préciser le pronostic pubertaire et donc de faire entrer dans la discussion

avec les parents ce que l'on sait de la vie sexuelle et de la fertilité des ces enfants devenus adultes. Elle permet aussi un diagnostic prénatal pour les grossesses futures [6].

>>> L'échographie abdomino-pelvienne permet de visualiser les dérivés müllériens (vagin, utérus) et de mesurer les reins. Elle n'est pas utile au repérage des gonades intra-abdominales, non palpées par le chirurgien. L'IRM pelvienne permettra plus tard un bilan anatomique plus précis (position des dérivés müllériens, taille, niveau d'implantation dans l'urètre... Des radiographies de squelettes seront prescrites en cas de retard statural, d'anomalies ou de disproportion des membres.

La prise en charge chirurgicale

Elle a lieu dans les deux premières années de la vie en général. De nombreuses techniques chirurgicales sont décrites, variables en fonction du type d'hypospade en cause.

Que sait-on du long terme ?

Des difficultés psychologiques (image corporelle), sexuelles (inhibition, troubles de l'érection et de l'éjaculation), ou urinaires, sont rapportées chez presque la moitié des patients opérés d'hypospade, après 10 ans de suivi. Ces complications sont d'autant plus importantes et fréquentes que l'hypospade était sévère, et multi-opéré [7, 8]. 19 patients français opérés dans l'enfance d'un hypospade postérieur

idiopathique associé à un micropénis, une cryptorchidie et/ou un scrotum bifide, ont été explorés à l'âge moyen de 18 ans : tous présentaient un micropénis, et 74 % avaient une fonction testiculaire déficiente [9].

Bibliographie

1. NORDENVALL AS, FRISÉN L, NORDENSTRÖM A *et al.* A Population-Based Nationwide Study of Hypospadias in Sweden, 1973-2009: Incidence and Risk Factors. *J Urol*, 2013 Oct 1 [Epub ahead of print]
2. AKRE O, LIPWORTH L, CNATTINGIUS S *et al.* Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology*, 1999;10: 364-369.
3. VAN DER ZANDEN LF, VAN ROOIJ IA, FEITZ WF *et al.* Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update*, 2012;18:260-283.
4. SEKARAN P, O'TOOLE S, FLETT M *et al.* Increased Occurrence of Disorders of Sex Development, Prematurity and Intra Uterine Growth Restriction in Children with Proximal Hypospadias Associated with Undescended Testes. *J Urol*, 2012;5347:525-525.
5. OGILVY-STUART AL, BRAIN CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child*, 2006;9:401-407.
6. REY RA, CODNER E, INÍQUEZ G *et al.* Low risk of impaired testicular Sertoli and Leydig cell functions in boys with isolated hypospadias. *J ClinEndocrinol Metab*, 2005;90:6035-6040.
7. SCHÖNBUCHER VB, WEBER DM, LANDOLT MA. Psychosocial adjustment, health-related quality of life, and psychosexual development of boys with hypospadias: a systematic review. *J Pediatr Psychol*, 2008;33:520-535.
8. THIRY S, GORDUZA D, MOURIQUAND P. Urethral advancement in hypospadias with a distal division of the corpus spongiosum: Outcome in 158 cases. *J Pediatr Urol*, 2013 Nov 16 [Epub ahead of print]
9. BLANC T, AYEDI A, EL-GHONEIMI A *et al.* Testicular function and physical outcome in young adult males diagnosed with idiopathic 46 XY disorders of sex development during childhood. *Eur J Endocrinol*, 2011;165:907-915.

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