

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2017

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 9 janvier 2017 à POITIERS
par Monsieur ENG Pascal
25/10/1988

Titre

L'hypospadias chez le nouveau-né : lien de causalité avec les perturbateurs endocriniens ?

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Carato Pascal

Membres : Monsieur Huret Téhan, pharmacien

Directeur de thèse : Madame Charvet Caroline, maître de conférence

Listes des enseignants de pharmacie et leurs spécialités :



UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2016-2017

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Enseignante Contractuelle en Anglais

- ELLIOT Margaret

- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques,
Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique,
biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

Maître de Langue - Anglais

- DHAR Pujasree

Poste d'ATER

- FERRU-CLEMENT Romain

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- PELLETIER Barbara

Remerciements

A mon Directeur de thèse,
Madame Caroline Charvet,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, je vous adresse mes remerciements pour votre aide et vos encouragements. Je vous adresse tout mon respect et ma gratitude.

A mon président du jury,
Monsieur Pascal Carato,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, de juger mon travail et d'en être le président. J'espère que vous apprécierez ce travail. En vous adressant ma respectueuse considération.

A mon troisième membre du jury,
Monsieur Téhan Huret,

Tu as continué à me supporter durant ces années universitaires et même encore maintenant. Cela me fait énormément plaisir que tu fasses partie de mon jury.

Un grand merci !

A mes parents,

Pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez donnés. Pour votre disponibilité, vos encouragements, je vous serai toujours reconnaissant et je ne vous remercierai jamais assez.

A ma sœur Charlette et mon frère Boreï,

Vous comptez énormément pour moi. Merci de votre soutien.

A toute ma famille

Merci d'avoir été présente pour moi

A mes amis,

Guillaume, Téhan, Antoine, Pierrick et Bertrand,

mon binôme, avec qui ces années se sont passées dans la bonne humeur.

Notre amitié à tous m'est très précieuse.

Aux professeurs de la faculté de Poitiers que j'ai côtoyé,

pour vos enseignements et de m'avoir permis de finir ces longues études.

A toute l'équipe de la Pharmacie Saint Florent,

Mr Gousset, Catherine, Christelle, Sophie, Mélodie, Jean-Claude.

Merci pour vos conseils, votre soutien, votre gentillesse, vos conseils, votre sensibilité et votre compétence pendant le stage de fin de sixième année.

Sans vous, je n'en serais pas là. Merci pour tout.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la mairie

Mr Sitbon, Joël, Estelle, Amandine, Adrien, Souilha, Delphine, Béatrice, Marlène, Wahiba, Samia, Elodie.

C'est toujours un plaisir de travailler avec vous et merci pour ce que vous m'avez appris.

A toutes les autres personnes qui me sont chères..

Table des matières

| | |
|--|----|
| Listes des enseignants de pharmacie et leurs spécialités..... | 2 |
| Remerciements..... | 4 |
| Table des illustrations..... | 10 |
| Liste des abréviations..... | 12 |
| Avant-propos..... | 13 |
| I) L'hypospadias..... | 14 |
| 1. Définition..... | 14 |
| 2. Épidémiologie..... | 15 |
| 3. Étiologies..... | 17 |
| 4. Facteurs de risques..... | 17 |
| 4.1 Âge maternel..... | 17 |
| 4.2 Diabète..... | 17 |
| 4.3 L'hyperthermie pendant la grossesse..... | 17 |
| 4.4 Poids de naissance..... | 17 |
| 4.5 Facteurs de risque iatrogène..... | 17 |
| 4.5.1 Médicaments hormonaux..... | 18 |
| 4.5.1.1 Les progestatifs..... | 18 |
| 4.5.1.2 Diethylstilbestrol (DES)..... | 18 |
| 4.5.2 Médicaments non hormonaux..... | 18 |
| 4.6 Facteurs de risque génétiques..... | 18 |
| 4.6.1 Anomalies chromosomiques..... | 18 |
| 4.6.2 Anomalies géniques..... | 18 |
| 4.6.3 Ethnie..... | 19 |
| 4.7 Pré-existence de malformations congénitales dans la fratrie..... | 19 |
| 5 Diagnostic et survenue de la pathologie..... | 19 |
| 5.1 Diagnostic..... | 19 |
| 5.1.1 Investigations hormonales..... | 19 |
| 5.1.1.1 Bilan de base..... | 19 |
| 5.1.1.2 Bilan dynamique..... | 19 |
| 5.1.2 Investigations cytogénétiques..... | 20 |
| 5.1.3 Investigations morphologiques..... | 20 |
| 5.2 Survenue..... | 20 |
| 6 Les anomalies associées à l'hypospadias..... | 22 |
| 6.1 Les anomalies génitales..... | 22 |
| 6.1.1. La cryptorchidie..... | 22 |
| 6.1.2 L'hernie inguinale..... | 22 |
| 6.2 Les anomalies chromosomiques..... | 22 |
| 6.3 Les anomalies urinaires..... | 22 |
| 6.4 Pathologies associées à un hypospadias..... | 23 |
| 7. Classification..... | 25 |
| 8 Conséquences de l'hypospadias..... | 25 |
| 8.1 Urinaires..... | 25 |

| | |
|--|----|
| 8.2 Génitales..... | 25 |
| 8.2.1 Sur la sexualité..... | 25 |
| 8.2.2 Sur la fertilité..... | 26 |
| 8.3 Psychologiques et comportementales..... | 26 |
| II) Le développement normal de l'appareil génital masculin normal..... | 26 |
| 1. Embryologie descriptive et organogenèse..... | 26 |
| 1.1. Stade indifférencié..... | 26 |
| 1.2. Stade différencié..... | 27 |
| 2. Embryologie moléculaire..... | 28 |
| 2.1. Mécanisme de fusion..... | 28 |
| 2.1.1 Rôle promoteur de l'épithélium..... | 28 |
| 2.1.2 Rôle inducteur du mésenchyme..... | 28 |
| 2.2. Mécanisme de régulation..... | 28 |
| 2.2.1 Les facteurs génétiques..... | 28 |
| 2.2.2 Les androgènes..... | 29 |
| 2.2.3 Les gènes homéotiques..... | 29 |
| 2.2.4 Le gène Sonic hedgehog: Shh..... | 29 |
| 2.2.5 Les facteurs de croissance..... | 30 |
| 3. Anatomie normale de la verge..... | 31 |
| 3.1 La racine..... | 31 |
| 3.2 Le corps..... | 32 |
| 3.3 Le gland..... | 32 |
| 3.4 Constitution de la verge..... | 32 |
| 3.4.1 Les corps érectiles..... | 32 |
| 3.4.1.1 Les corps caverneux..... | 32 |
| 3.4.1.2 Le corps spongieux..... | 32 |
| 3.4.1.3 Les enveloppes..... | 32 |
| 3.5 L'urètre masculin..... | 33 |
| 3.6 Vascularisation de la verge..... | 34 |
| 3.6.1 Vascularisation artérielle..... | 34 |
| 3.6.2 Vascularisation veineuse..... | 34 |
| 3.6.3 Vascularisation du prépuce..... | 34 |
| 3.6.4 Vascularisation lymphatique..... | 34 |
| 3.7 L'innervation de la verge..... | 36 |
| III) Les perturbateurs endocriniens..... | 36 |
| 1. Définition..... | 36 |
| 2. Actions..... | 36 |
| 2.1 Action directe..... | 36 |
| 2.1.1 Sur les récepteurs androgéniques..... | 37 |
| 2.1.1 Sur les récepteurs œstrogéniques..... | 37 |
| 2.2 Action indirecte..... | 37 |
| 2.2.1 Sur la synthèse et le métabolisme des hormones sexuelles..... | 37 |
| 2.2.2 Sur le transport des stéroïdes..... | 38 |
| 2.3 Sur le système endocrinien..... | 39 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.3.1 | Axe hypothalamo-hypophysaire-gonade..... | 39 |
| 2.3.2 | Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénal..... | 39 |
| 2.3.3 | Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde..... | 40 |
| 2.4. | Sensibilité épigénétique :..... | 40 |
| 2.4.1 | Définition..... | 40 |
| 2.4.2 | Mécanisme d'action..... | 40 |
| 2.4.3 | Implication des perturbateurs endocriniens..... | 41 |
| 3 | Exemples de perturbateurs endocriniens..... | 41 |
| 3.1 | Pesticides organochlorés..... | 41 |
| 3.2 | Phtalates..... | 42 |
| 3.3 | Phyto-œstrogènes..... | 42 |
| 3.3.1 | Classification..... | 43 |
| 3.3.2 | Action..... | 43 |
| 3.4 | Les parabens ou parahydroxybenzoates..... | 44 |
| 3.4.1 | Structure chimique..... | 44 |
| 3.4.2 | Action..... | 45 |
| 4. | Implication des perturbateurs endocriniens dans la survenue de l'hypospadias..... | 46 |
| 4.1 | Le modèle murin..... | 46 |
| 4.2 | Présence de perturbateurs endocriniens dans le placenta des mères des sujets atteints..... | 46 |
| 4.3 | Impact des perturbateurs endocriniens chez le patient sans anomalie génétique..... | 46 |
| 4.4 | Exposition résidentielle et professionnelle..... | 47 |
| 4.4.1 | Exposition professionnelle..... | 47 |
| 4.4.2 | Exposition résidentielle..... | 47 |
| 4.5 | Alimentation riche en végétaux et apport de phyto-œstrogènes chez la femme enceinte..... | 47 |
| 4.6 | Le rôle de l'épigénétique..... | 48 |
| V) | Traitement de l'hypospadias..... | 49 |
| 1. | Prise en charge chirurgicale..... | 49 |
| 2. | Age préconisé pour la chirurgie..... | 49 |
| 3. | Principe de la chirurgie..... | 49 |
| 3.1. | La correction de la chordée..... | 50 |
| 3.2. | L'urétroplastie ou la reconstitution du morceau d'urètre manquant... .. | 50 |
| 3.3 | La reconstitution de la face ventrale du pénis..... | 52 |
| 4. | Soins annexes..... | 52 |
| 4.1 | Pré-opératoires..... | 52 |
| 4.2 | Péri-opératoires..... | 53 |
| 4.2.1 | l'antibiothérapie..... | 53 |
| 4.2.2 | Le drainage..... | 53 |
| 4.2.3 | Le pansement..... | 53 |
| 4.3 | Surveillance post-opératoire..... | 53 |
| 5. | Complications de la chirurgie..... | 54 |

| | |
|--|----|
| 5.1 Complication per-opératoires..... | 54 |
| 5.1.1 Le saignement..... | 54 |
| 5.1.2 Lésion de l'urètre natif..... | 54 |
| 5.1.3 Altération des corps caverneux..... | 54 |
| 5.2 Complications postopératoires..... | 54 |
| 5.2.1 Précoces..... | 54 |
| 5.2.1.1 Générées par les sondes..... | 54 |
| 5.2.1.2 Contractions vésicales sur sonde à ballonnet..... | 54 |
| 5.2.1.3 Hématomes et les œdèmes..... | 55 |
| 5.2.1.4 Érections douloureuses..... | 55 |
| 5.2.1.5 Infection..... | 55 |
| 5.2.1.6 Fistule..... | 55 |
| 5.2.1.7 La nécrose des tissus superficiels..... | 55 |
| 5.2.2 Tardives..... | 55 |
| 5.2.2.1 Fistules urétrales..... | 55 |
| 5.2.2.2 Sténoses urétrales..... | 55 |
| 5.2.2.3 Rétractations du méat..... | 56 |
| 5.2.2.4 Lichens scléro-atrophiques..... | 56 |
| 5.2.2.5 Coudure résiduelle de la verge..... | 56 |
| 5.2.2.6 Ectropion muqueux..... | 56 |
| 5.2.2.7 Pilosité et lithiases urétrales..... | 56 |
| 5.2.2.8 Kystes épidermiques..... | 56 |
| 5.2.2.9 « Désastres »..... | 56 |
| 5.2.2.10 Diverticules..... | 56 |
| 5.2.2.11 Kystes sébacés..... | 57 |
| 5.2.2.12 Excès de peau..... | 57 |
| 5.3 Complications psychologiques..... | 57 |
| 6. Hormonothérapie..... | 57 |
| 6.1 Ses effets..... | 57 |
| 6.2 Les voies d'administration de l'hormonothérapie..... | 57 |
| VI) Conseils à l'officine..... | 58 |
| 1. En amont : informations pour les femmes enceintes | 58 |
| 1.1 L' alimentation..... | 58 |
| 1.2 L'emballage plastique..... | 59 |
| 1.3 Cosmétiques..... | 59 |
| 1.4 Vêtements..... | 59 |
| 1.5 Ménage..... | 59 |
| 2. En aval : suivi des soins après une opération..... | 60 |
| VII) Discussion et conclusion | 62 |
| Annexes..... | 63 |
| Bibliographie..... | 66 |
| Résumé..... | 74 |

Table des illustrations :

Index des illustrations

| | |
|---|----|
| Illustration 1: Les anomalies retrouvées dans l'hypospadias..... | 14 |
| Illustration 2: Prépuce en tablier de sapeur..... | 15 |
| Illustration 3: La couture du pénis..... | 15 |
| Illustration 4: Prévalence de l'hypospadias..... | 16 |
| Illustration 5: Hypospadias péno-scrotal..... | 21 |
| Illustration 6: Hhypospadias pénien..... | 21 |
| Illustration 7: Hypospadias balanique..... | 21 |
| Illustration 8: Hypospadias périnéal..... | 22 |
| Illustration 9: Tableau présentant quelques syndromes incluant un hypospadias | 24 |
| Illustration 10: Classification de l'hypospadias..... | 25 |
| Illustration 11: Stade indifférencié à partir de la 6e semaine | 27 |
| Illustration 12: Stade différencié..... | 27 |
| Illustration 13: Le rôle du système Sonic hedgehog dans le développement..... | 31 |
| Illustration 14: L'urètre masculin..... | 33 |
| Illustration 15: La vascularisation du pénis..... | 35 |
| Illustration 16: Synthèse de l'estradiol..... | 37 |
| Illustration 17: Synthèse de la DHT à partir de la testostérone | 38 |
| Illustration 18: Axe hypothalamo-hypophysaire..... | 39 |
| Illustration 19: le blocage de la transcription par méthylation de l'îlot CpG au niveau de la région promotrice..... | 41 |
| Illustration 20: structure de base des parabens..... | 44 |
| Illustration 21: Tableau récapitulatif des propriétés physico-chimiques des principaux parabens (méthyl, propyl, éthyl-paraben)..... | 45 |
| Illustration 22: Tableau illustrant la survenue d'hypospadias selon différents facteurs..... | 48 |
| Illustration 23: Concept plastique..... | 50 |
| Illustration 24: Technique de Mathieu..... | 51 |
| Illustration 25: Technique de l'urétroplastie en onlay..... | 51 |
| Illustration 26: Technique de Thiersch-Duplay..... | 52 |
| Illustration 27: Exposition aux perturbateurs endocriniens..... | 58 |
| Illustration 28: La classification des plastiques..... | 60 |
| Illustration 29: Représentation schématique des liens pathogéniques entre les facteurs et les manifestations cliniques du syndrome de dysgénésie testiculaire | 63 |
| Illustration 30: L'urètre pénien à la 11e semaine de gestation [a], au 3e mois [b] | 63 |
| Illustration 31: L'urètre pénien au 4e mois [c]..... | 64 |
| Illustration 32: Tableau illustrant la présence des phyto-oestrogènes dans les | |

| | |
|--|----|
| végétaux..... | 64 |
| Illustration 33: Evolution des taux d'hormonaux selon l'âge..... | 65 |

Liste des abréviations

AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament, anciennement afssaps
AFSSA: Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail , anciennement affsa.
BBP : Butylbenzyl-phtalate
DBP : Dibutyl-phtalate
DDT: Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEHP : DiEthylHexyl Phthalate
DEP : Diethyl-phtalate
DES : diéthylstilbestrol
DHT : Dihydrotestostérone
DINP : Diisononyl-phtalate
ER : Estrogen receptor
FSH : Follicle stimulating hormone
GnRH : Gonadotropin releasing hormone
IC : intervalle de confiance
LH : Luteinizing hormone
MAGPI : Meatal advancement and glanduloplasty
OR: odds-ratio
PE : perturbateurs endocriniens
PCB : Polychlorobiphényles
PVC : Polychlorure de vinyle
SHBG : Sex hormone-binding globulin
TDS : Testicular dysgenesis syndrome
TG : Tubercule génital

Avant-propos :

Au cours de ces dernières années, le nombre de malformations génitales à la naissance a augmenté (1) .

Parmi elles, on peut citer l' hypospadias qui est une pathologie caractérisée par le fait que le méat urétral ne se situe pas à l'extrémité du gland mais sur la face inférieure de la verge.

L'hypospadias est courante chez les petits garçons de l'ordre de 1/300 naissances en moyenne.

D'après les travaux de Skakkebaek en 2001, l'hypospadias est la conséquence du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) qui provoquent des pathologies affectant la fertilité avec aussi la cryptorchidie, le cancer testiculaire et la diminution de la qualité du sperme (illustration 29).

Les perturbateurs endocriniens, substances pouvant altérés les mécanismes hormonaux naturels, sont montrés du doigt quant à leur possible impact sur la survenue des malformations congénitales dont l'hypospadias.

Le but de cette thèse a été d' inventorier les différents travaux réalisés sur la survenue de l'hypospadias suite à une exposition à des perturbateurs endocriniens.

I) L'hypospadias :

1. Définition :

L'hypospadias est une pathologie associant 3 anomalies (2)

- Une « coudure » ventrale de la verge bien visible à l'état flaccide ou seulement à l'érection mais pouvant se limiter à la seule bascule ventrale du gland.
- Une distribution anormale de la peau pénienne, abondante sur la face dorsale de la verge et peu présente sur la face ventrale de la verge. Le prépuce réalise une forme de « tablier de sapeur »
- Une ouverture ectopique du méat urétrale sur la face ventrale de la verge entre sa base et son apex.

Ces 3 anomalies sont résumées dans l'illustration 1.

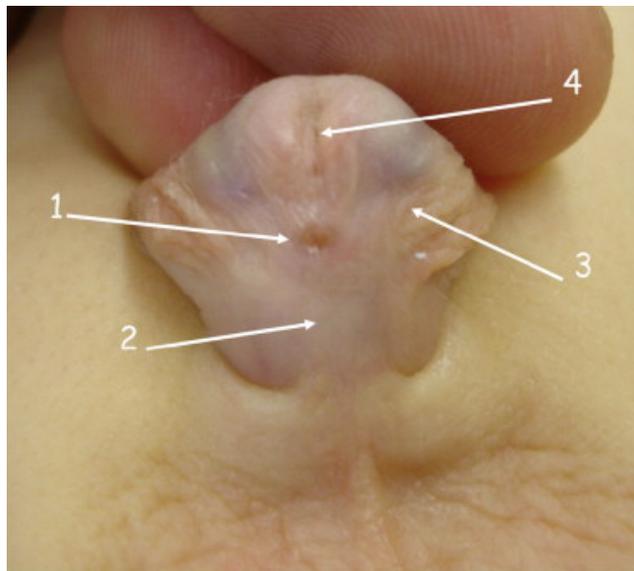


Illustration 1: les anomalies retrouvées dans l'hypospadias (95)

- 1 : un méat ectopique
- 2 : une hypoplasie des corps spongieux et du tissu cutané entraînant la coudure
- 3 : un tablier préputial dorsal
- 4 : méat orthotopique borgne.

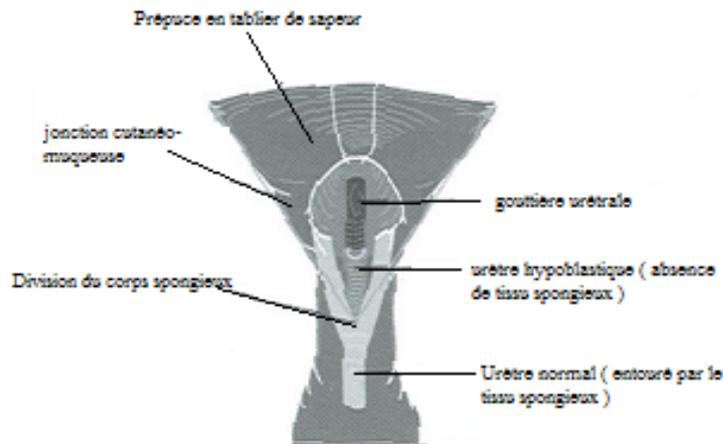


Illustration 2: Prépuce en tablier de sapeur (28)

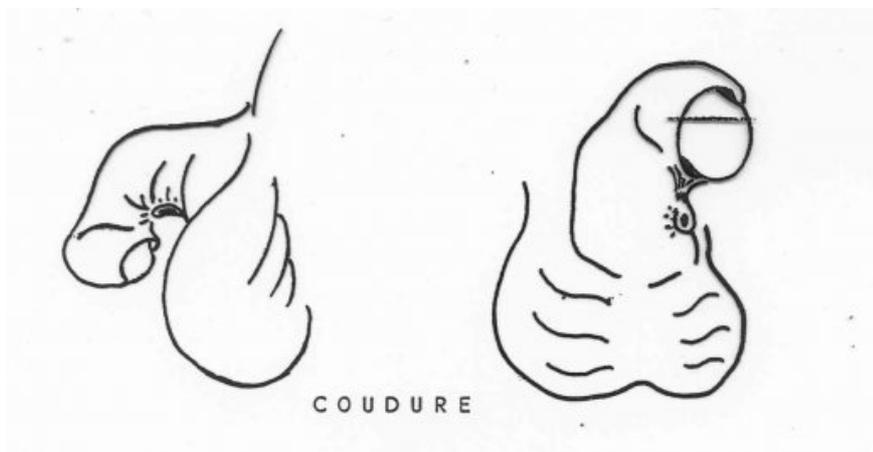


Illustration 3: La coudure du pénis(www.pediatric-surgery.orgs, 2010)

L'hypospadias est la conséquence d'une hypoplasie d'importance variable des tissus formant la face ventrale de la verge. La zone d'hypoplasie a une forme triangulaire.

La coudure est surtout présente dans le cas de l'hypospadias postérieur et peut donner l'impression que la pathologie est moins sévère

2. Epidémiologie:

C'est une pathologie relativement fréquente chez le nourrisson.

La fréquence est estimée à 1/300 naissances et 1/125 naissances de garçons aux États-Unis où son augmentation est nette depuis les années 70 (3).

En Europe, on estime sa prévalence allant de 4 à 24 pour 10000 naissances (4). On peut signaler une tendance générale à son augmentation depuis ces dernières années dans le monde sauf en Europe où elle semble stagner (1)(illustration 4)

On note également une variation de cette prévalence selon la localisation ; elle oscille entre 2 à 43,2 pour 10000 naissances. Cette différence est probablement dû aux facteurs génétiques et, environnementaux (pollution, climat, alimentation) propres à chaque territoire. (5).

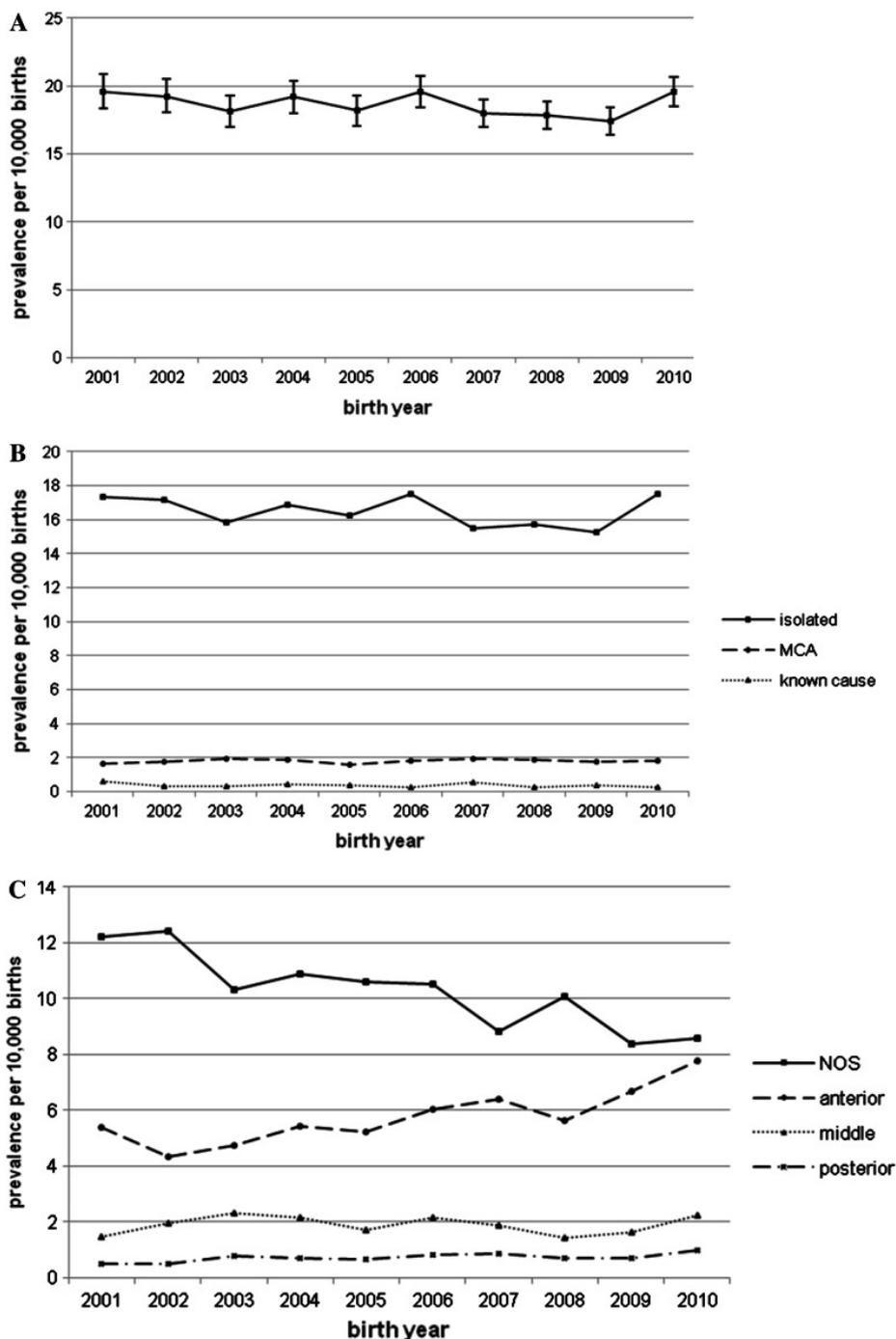


Illustration 4: prévalence de l'hypospadias (5)

A : hypospadias isolé

B : Sous-types de hypospadias, hypospadias avec de multiples anomalies congénitales (MCA), hypospadias avec cause connue

C : Dans 23 registres de EUROCAT (registre des malformations congénitales) 2001-2010. NOS (non spécifique)

On remarque une tendance à une stagnation quant à la survenue de l'hypospadias en Europe entre 2001 et 2010.

3. Etiologies :

Elles restent inconnues (6).

Cependant les causes suspectées sont les anomalies de la différenciation sexuelle survenant entre la huitième et la douzième semaine de vie fœtale.

Les androgènes ayant un rôle important dans cette différenciation sexuelle, il peut s'agir d'une sécrétion insuffisante de testostérone, d'une conversion insuffisante en dihydrotestostérone (DHT) ou d'une insensibilité partielle aux androgènes.

Les causes sont le plus souvent multifactorielles. (7)

4. Facteurs de risques :

4.1 Âge maternel

Il semble constituer un facteur de risque pour l'hypospadias[(10) ; (9)], En effet, une corrélation positive a été retrouvée entre l'âge maternel et le taux d'hypospadias, celle-ci devient significative dès que la mère dépasse la trentaine. De plus, le nombre de naissances chez des femmes de 35 ans ou plus est en augmentation dans certains pays comme les États-Unis..

4.2 Diabète :

Si un diabète préexiste à la grossesse, un risque de malformations tel que l'hypospadias a été reconnu comme plus important. [(10) ; (11)]

4.3 L' hyperthermie pendant la grossesse :

Toute température corporelle supérieure de 1,5°C à la température corporelle physiologique a été présentée comme facteur tératogène à la fois chez l'Homme et chez la souris [(12) ;(15) ; (14)].

4.4 Poids de naissance :

C'est le facteur de risque le mieux établi (18) : les garçons ayant un faible poids à la naissance ont plus de risque d'avoir un hypospadias.

4.5 Facteurs de risque iatrogène :

L'incidence pourrait être lié à l'exposition *in utero* du fœtus à des médicaments dérivés d'hormones (progestatifs, œstrogènes..) tels que les contraceptifs (16) . Cependant l'exposition à ces facteurs n'expliquerait qu'en partie l'augmentation de l'incidence en raison du fait que le risque relatif associé aux hormones et la prévalence de leur utilisation soient faibles.(17)

4.5.1 Médicaments hormonaux :

4.5.1.1 Les progestatifs :

Les progestatifs peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres médicaments hormonaux si un risque de fausse couche ou une fausse couche ont été signalés au cours de précédentes grossesses.

Bien qu'il n'y ait pas de certitude sur le fait qu'ils induisent d'hypospadias, certains auteurs affirment que leur prise sous forme orale ou injectable est significativement associée à la survenue d'hypospadias [(18) ; (10)]. D'autres auteurs ont montré qu'il n'y avait pas de relation [(19) ; (20)].

Donc d'autres études plus poussées sont nécessaires pour démontrer s'il y a ou non induction d'hypospadias suite à une prise de progestatifs.

4.5.1.2 Diethylstilbestrol (DES):

Le DES est un puissant œstrogène de synthèse utilisé entre 1946 et 1971 pour prévenir les avortements. Il a été retiré en raison de la survenue de malformations génitales, d'infertilités et de cancers notamment des cancers du vagin et du sein chez les enfants des patientes sur deux générations.

Une étude de cohorte (21) portant sur un total de 16284 mères ayant eu 8934 fils a recensé 8 cas d'hypospadias sur 205 de ces enfants dont les mères prenaient du DES contre 4 sur les 8279 autres restants .

Il y a donc une réelle augmentation du risque d'avoir un enfant hypospade après une exposition au DES *in utero*.

4.5.2 Médicaments non hormonaux :

Les anti-épileptiques sont connus pour leur effet tératogène. Entre autre, la prise d'acide valproïque chez les femmes enceintes provoque la survenue d'hypospadias chez le nouveau-né. (22)

4.6 Facteurs de risque génétiques :

4.6.1 Anomalies chromosomiques :

Elles touchent souvent les chromosomes sexuels et sont retrouvées chez 7,5% à 11% des hypospadias . On peut noter une fréquence deux fois plus importante quand l'hypospadias et la cryptorchidie sont associés.(23)

4.6.2 Anomalies géniques :

Pour permettre le développement normal des organes génitaux externes de l'homme il faut une conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) dans les ébauches de ces tissus génitaux grâce à une enzyme, la 5 alpha réductase de type 2. Elle est codée par le gène SRD5A2 du chromosome 2.

Un déficit partiel en cette enzyme et des taux inadéquats de DHT dans l'urètre fœtal sont

suffisants pour induire la formation d'un hypospadias (23)

4.6.3 Ethnie :

On peut noter des différences de l'incidence de survenue de l'hypospadias en fonction de l'ethnie.

Par exemple, aux États-Unis, les américains d'origine « caucasienne » ont une incidence plus importante que les américains d'origine « africaine » avec un ratio de 1,3 à 3,9. [(24) ; (25)]

Cependant ces chiffres sont à prendre avec précaution du fait de l'accès inégal aux structures de soins [(26) ;(27)], un biais peut exister.

4.7 Pré-existence de malformations congénitales dans la fratrie :

Le risque de survenue d'hypospadias est significativement augmenté chez un enfant ayant un frère plus âgé ayant déjà présenté un hypospadias. (15)

5 Diagnostic et survenue de la pathologie :

5.1 Diagnostic :

5.1.1 Investigations hormonales

5.1.1.1 Bilan de base :

Au premier jour de vie, retrouver un pic de testostérone et d'œstradiol est un bon reflet du capital testiculaire (illustration 33). Il est donc primordial de les doser ainsi que de pratiquer un bilan rénal.

Ce bilan de base permet d'avoir une orientation diagnostique.

5.1.1.2 Bilan dynamique :

Il repose sur :

- Un test au LHRH :

Il permet de vérifier les taux de base et les pics de LH et de FSH . C'est un complément indispensable du dosage des stéroïdes sexuels et surrénaliens.

- Un test au synacthène :

Il va juger la capacité de synthèse des androgènes surrénaliens et testiculaires.

- Un test à la β -hCG :

Il donne une idée sur la capacité de réponse leydigienne.

- Un test de sensibilisation aux androgènes :

On pourra observer la réceptivité locale après administration d'androgènes. Il est surtout nécessaire si l'hypospadias est associé à un micropénis. Le résultat est évalué en gain en

longueur.

5.1.2 Investigations cytogénétiques :

Le caryotype permet de détecter les formes cytogénétiques en mosaïque qui définissent les dysgénésies gonadiques mixtes. La recherche du gène SRY est obligatoire car c'est le principal facteur qui médie la détermination gonadique masculine. Si une orientation féminine est envisagée, il est nécessaire de réaliser une étude du gène du récepteur aux androgènes avant de décider d'effectuer le test de sensibilisation aux androgènes.

5.1.3 Investigations morphologiques :

On va ainsi repérer les anomalies urinaires associées comme le rein pelvien, noter l'existence ou non d'une cavité mullérienne et d'une empreinte ou non du col utérin.

Outre l'échographie pelvienne et testiculaire, un examen génitographique (urétrographie rétrograde) et une endoscopie des voies urinaires sont à programmer le plus tôt possible.

Ce bilan peut être complété par une échocardiographie et des radiographies du squelette dans le cadre de la recherche d'un syndrome polymalformatif.

Au terme de ce bilan, on peut proposer une classification et une orientation diagnostique devant un hypospadias.

On sera amené à se prononcer sur l'orientation du nouveau-né après ces bilans. (28)

5.2 Survenue :

Cette anomalie résulte d'un défaut de fusion des replis génitaux durant l'embryogenèse, cette phase étant dépendante des androgènes fœtaux, elle résulte soit d'un défaut de virilisation d'un fœtus mâle soit un excès de virilisation d'un fœtus féminin. La détermination du caryotype est alors primordiale.

Le degré de gravité dépend de la localisation et de l'étendue de l'orifice urétral (29):

- Si on a une fusion partielle des bourrelets génitaux, l'orifice urétral va se placer entre la base du pénis et la racine des bourses, on a un hypospadias péno-scrotal. (voir illustration 5).
- Une fusion incomplète des replis génitaux va situer l'abouchement de l'urètre en un point le long de la face ventrale du pénis, on a un hypospadias pénien. (illustration 6)
- Si l'invagination épithéliale du gland est défectueuse, l'ouverture urétrale va se positionner sous ce gland. Cela correspond à un hypospadias balanique. (illustration 7)
- Si les bourrelets génitaux ne fusionnent pas, l'urètre s'ouvre dans le périnée, on a un hypospadias périnéal. (voir illustration 8)

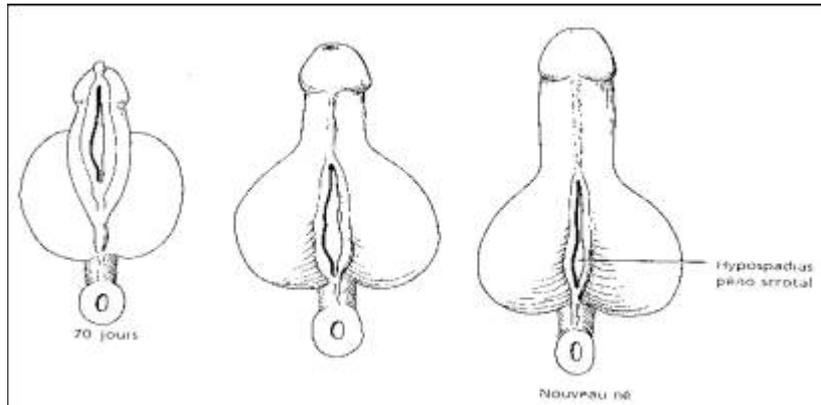


Illustration 5: hypospadias péno-scrotal (29)

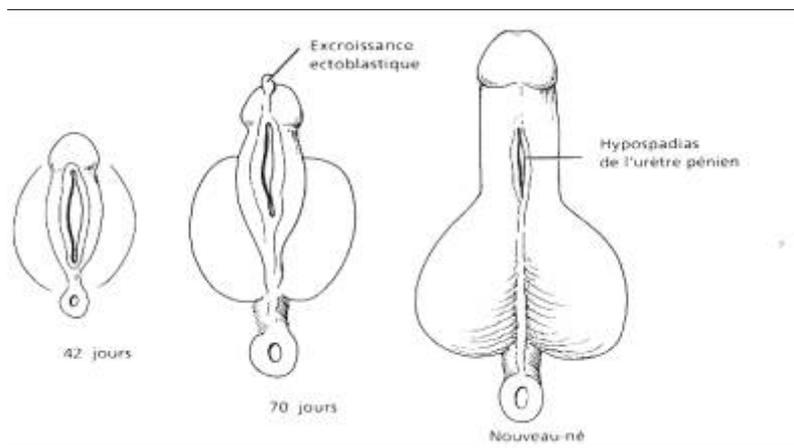


Illustration 6: hypospadias pénien (29)

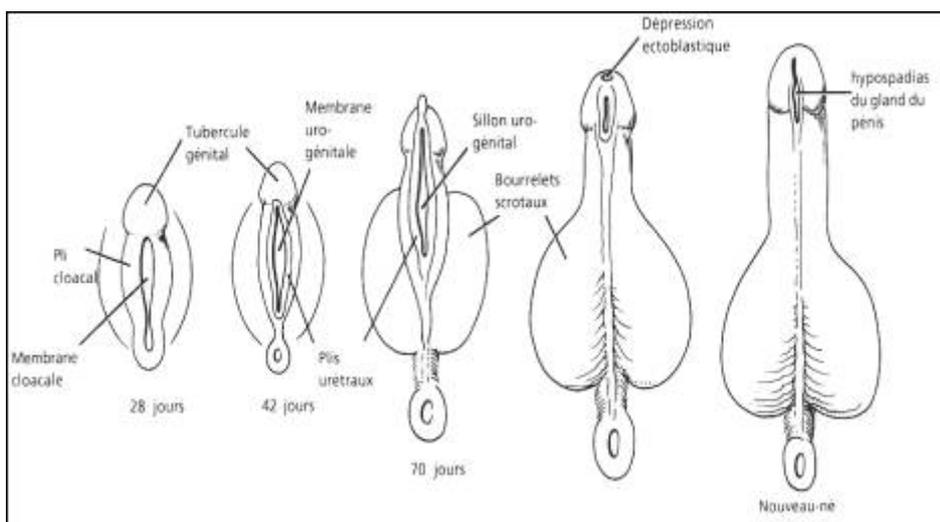
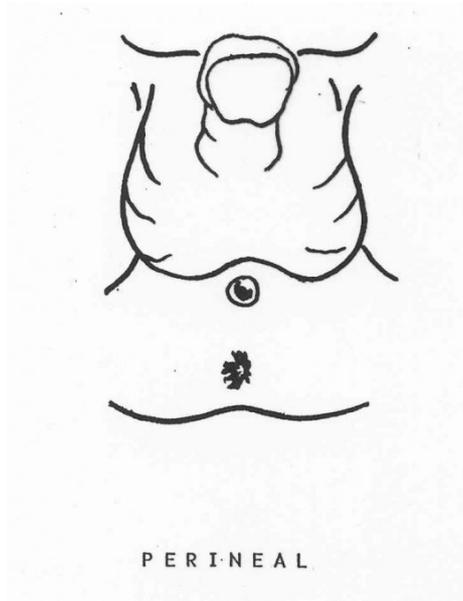


Illustration 7: hypospadias balanique (29)



*Illustration 8: hypospadias périnéal
(www.pediatric-surgery.org, 2010)*

6 Les anomalies associées à l'hypospadias :

6.1 Les anomalies génitales :

6.1.1. La cryptorchidie:

Elle se définit comme une "absence uni ou bilatérale de testicules dans la cavité du scrotum" (30) . Son association avec l'hypospadias, observée dans 9% des cas, est due au fait que la descente testiculaire ou la migration vers l'abdomen puis vers les bourses, implique les mêmes hormones que celles nécessaires au développement des organes génitaux externes et internes (28).

6.1.2 L' hernie inguinale :

Les personnes présentant un hypospadias ont une incidence plus fréquente d'hernie inguinale par rapport à une population normale (31).

6.2 Les anomalies chromosomiques :

Ces anomalies peuvent concerner les chromosomes sexuels avec pour exemple le syndrome de Klinefelter (47 XXY; 48 XXXY) ou autosomiques (chromosomes non sexuels). Dans ces cas, ce sont le plus souvent des hypospadias syndromiques associés à une cryptorchidie (32) .

6.3 Les anomalies urinaires :

L'incidence d'anomalie significative de l'appareil urinaire reste rare mais touche cependant 3 à

6% des patients présentant un hypospadias contre 2% pour la population "générale" . Cela va justifier l'échographie rénale dès la période néonatale.

Pour les formes d'hypospadias postérieurs, il faudra vérifier s'il y a présence d'un diverticule müllérien secondaire à un défaut de sécrétion d'hormone anti-müllérienne pendant la vie fœtale. Cet examen pourra être réalisé par urétrographie ou par endoscopie.(31)

6.4 Pathologies associées à un hypospadias :

On dénombre environ 200 syndromes, qui peuvent être différents liés à un hypospadias.

C'est le cas par exemple du syndrome « Smith-Lemli-Opitz » dans lequel on retrouve un hypospadias associé dans 70% des cas à un retard mental, une microcéphalie, des malformations du visage et de deuxième et troisième orteils (syndactylie). Cette pathologie est due à une mutation récessive du gène DHCR7 (chromosome 11q13) responsable de la synthèse du cholestérol, la mutation entraîne un déficit en 7-déhydrocholestérol réductase qui convertit le 7-déhydrocholestérol en cholestérol. (33)

D'autres pathologies associées à l'hypospadias, sont exposées sur l'illustration 9.

| | éléments cliniques | Données moléculaires |
|------------------------|--|--|
| ATRX | Hypospadias ; retard de croissance, agénésie rénale, dysmorphie, anomalies squelettiques, retard mental, alpha thalassémie | Mutations inactivatrices d'ATRX (Xq13) |
| ARX | Hypospadias et lissencéphalie liée X, épilepsie | Mutation d'ARX (Xp22.13) |
| SRY | Hypospadias | Mutation de SRY (Yp11.3) |
| Dysplasie campomélique | Hypospadias, anomalies squelettiques | Mutations hétérozygotes de SOX9 (17q24) |
| Smith-Lemli-Opitz | Hypospadias, syndactylies, retard mental, microcéphalie, retard de croissance, dysmorphie, insuffisance surrénale variable | Mutations de DHRC7 (11q12-13) |
| Denys-Drash | Hypospadias, néphroblastome, insuffisance rénale précoce (sclérose mésangiale diffuse) | Mutations hétérozygotes de WT1 (11p13) |
| Frasier | Hypospadias, insuffisance rénale jeune adulte, gonadoblastome | Mutations hétérozygotes de WT1, intron 9 |
| WAGR | Wilms, aniridie, retard mental, anomalies génitales | Délétions de WT1 (11p13) et gènes contigus |
| DAX1 et gènes contigus | Hypospadias, parfois retard mental, fente palatine, dysmorphie | Duplications partielle de Xp21.3 |
| SF1 | Hypospadias, avec ou sans insuffisance surrénale | Mutations hétérozygotes de SF1 (9q33) |

Illustration 9: Tableau présentant quelques syndromes incluant un hypospadias (96)

7. Classification

On classe les hypospadias en fonction de la position du méat urétral.

La classification la plus populaire est celle de Sheldon et Duckett (1996) qui différencie l'hypospadias antérieure médiane et postérieure.

Une classification plus récente (2003) distingue désormais les formes glandulaire, distale et proximale.

De manière générale, plus l'hypospadias est postérieure et plus la pathologie est sévère.

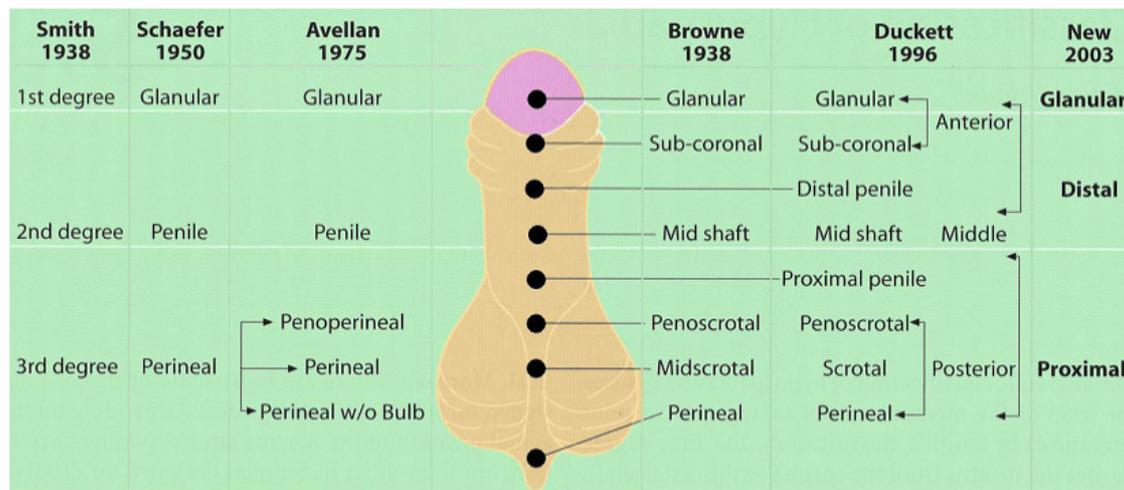


Illustration 10: classification de l'hypospadias (31)

8 Conséquences de l'hypospadias :

8.1 Urinaires :

L'urètre est le conduit par lequel l'urine s'écoule sans obstacle, lors de la miction, en un jet non diffluent, c'est-à-dire restant dans l'axe de la verge. En cas d'hypospadias, l'urètre est plus court avec un méat situé plus ou moins en arrière sur la face inférieure de la verge, cette dernière pouvant être coudée.

Plus précisément, le jet urinaire est fréquemment déclive à un degré variable (déclivité plus nette avec un méat postérieur et une coudure marquée) avec au minimum des éclaboussures en position debout et dans le pire des cas, la position assise sera obligatoire (souvent mal vécu par l'enfant).

A noter que, contrairement aux épispadias (malformation caractérisée par le fait que le méat urétral se trouve sur la face dorsale du pénis), il n'y a pas d'incontinence et pas d'infections urinaires sauf dans le cas particulier de certaines formes postérieures. (34)

8.2 Génitales :

8.2.1 Sur la sexualité :

Les conséquences de l'hypospadias sur la sexualité portent surtout sur l'intromission vaginale, celle-ci pouvant être rendue plus difficile dans le cas de certains hypospadias

postérieurs soit en raison de l'importance de la courbure de la verge (corrigé *via* la chirurgie) et/ou soit de la présence d'un micropénis. (34)

8.2.2 Sur la fertilité :

Il n'y a à l'heure actuelle pas de certitude sur le fait que le patient hypospade ait forcément des troubles de la spermatogenèse. Cependant, si des facteurs environnementaux comme des polluants chimiques ou industriels (35) sont en cause, ils pourraient avoir des effets féminisants et démasculinisants chez le fœtus mâle.

En effet, il est connu que des désordres hormonaux ou génétiques sont aussi impliqués dans la survenue de la pathologie.

8.3 Psychologiques et comportementales :

Les conséquences psychologiques et comportementales sont différentes selon que l'hypospadias est plutôt antérieur ou plutôt postérieur.

Les hypospadias antérieurs ont en effet des conséquences fonctionnelles minimales voire absentes pour les plus distaux, le jet urinaire étant dans ce cas seulement un peu déclive.

La discrète courbure de la verge semblera être comme une « variante » de la normale. La chirurgie aura donc ici pour seul but de réaxer le jet urinaire.

Par contre, les hypospadias postérieurs auront plus de conséquences : ils entraîneront par exemple la nécessité pour l'enfant d'uriner assis. Si la coudure est importante avec la présence d'un micropénis, une correction chirurgicale sera instamment demandée par la famille ou s'imposera d'elle-même. C'est dès l'âge de trois ans que l'enfant hypospade prend conscience de sa différence. (28)

II) Le développement normal de l'appareil génital masculin normal :

Pour mieux comprendre la survenue de l'hypospadias, il est intéressant de se pencher sur le développement de l'appareil génital masculin.

1. Embryologie descriptive et organogenèse :

1.1. Stade indifférencié :

Au cours de la troisième semaine de développement embryonnaire, entre le cordon ombilical et l'appendice caudal, se produit une extension de la zone d'accolement entre l'endoblaste (tissu interne embryonnaire) et l'épiblaste (feuillet externe embryonnaire). A ce moment, la membrane cloacale est bordée latéralement par le tubercule génital (TG) (illustration 11).

Au cours de la quatrième semaine, la paroi abdominale antérieure sous-ombilicale se constitue. En effet, la membrane cloacale recule et il y a fusion sur la ligne médiane des ébauches du tubercule génital qui s'allongent vers l'avant et se prolongent vers l'arrière par un repli cloacal. Ensuite vont se constituer des bourrelets génitaux qui sont des épaisissements

de tissus mésenchymateux.

A la sixième semaine, les canaux de Wolff et de Müller se développent.

A la septième semaine, se produit un cloisonnement du périnée (partie inférieure du pelvis), la membrane cloacale, qui se scinde en membrane urogénitale, deviendra par la suite le vestibule pour la femme et la plaque urétrale pour l'homme.

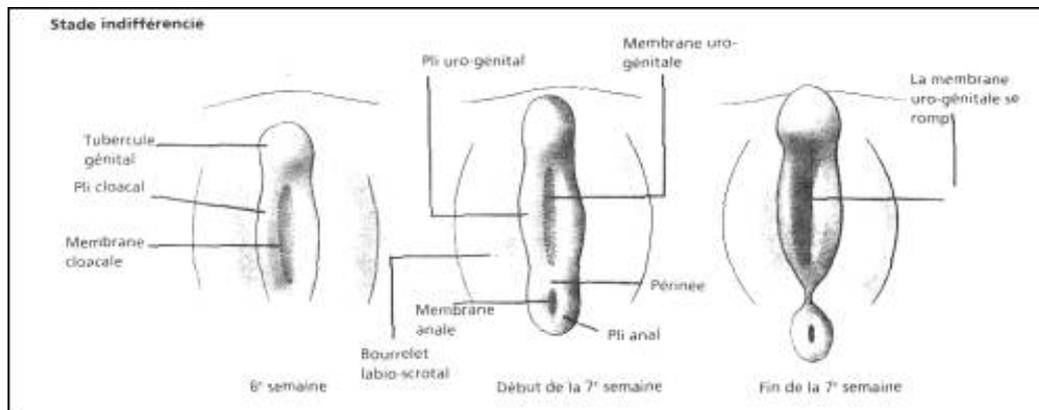


Illustration 11: Stade indifférencié à partir de la 6e semaine (29)

1.2. Stade différencié :

Le stade différencié se déroule entre la huitième et la douzième semaine de développement (illustration 12). L'allongement du tubercule génital signe le début de la différenciation des organes masculins.

Sous l'action de la DHT, le tubercule génital s'allonge pour devenir le gland et le corps du pénis et les bourrelets génitaux se soudent sur la ligne médiane pour former le scrotum.

Durant la croissance du pénis, l'urètre pénien formant un tube s'établit par soudure sous le pénis de la gouttière urétrale. Au fond de celle-ci se trouve la lame urétrale constituée de tissu endoblastique formée à partir de la membrane urogénitale par étirement vers l'avant des replis génitaux. Cet urètre s'entoure du corps spongieux, tissu mésenchymateux érectile, lui-même recouvert par deux corps caverneux complétant le corps érectile.

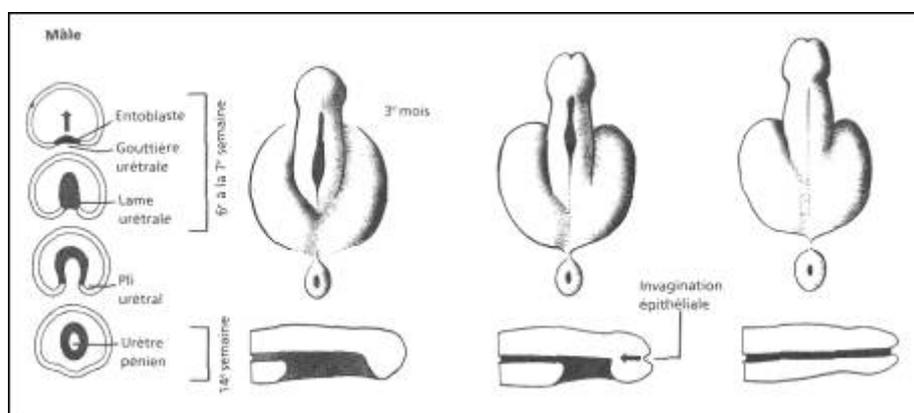


Illustration 12: stade différencié (29)

De plus, on a un prolongement de l'urètre qui se rapproche du gland qui sera l'urètre balanique. Il y aura une ouverture du gland à son apex en une fente verticale. On peut voir plus en détail l'évolution de l'urètre pénien dans les illustrations 30 et 31.

2. Embryologie moléculaire :

La fermeture de la plaque urétrale, la fusion des plis urétraux sur la ligne médiane de la face ventrale de la verge, la croissance de celle-ci et le développement des corps érectiles font intervenir, *via* les facteurs de croissance, des interactions réciproques entre l'épithélium et le mésenchyme.

2.1. Mécanisme de fusion

Les interactions épithélium-mésenchyme permettent un développement harmonieux du TG.

2.1.1 Rôle promoteur de l'épithélium :

Mis à part les substances influençant le développement telles que les hormones il faut, de base, une interaction entre l'épithélium et le mésenchyme, en effet, il a été montré que des greffes de TG dépourvus d'épithélium allaient donner un pénis dépourvu de corps caverneux. (36)

Lors de la fusion des plis urétraux, une fusion épithéliale se produit, ce qui va donner par la suite du mésenchyme grâce à des phénomènes d'apoptose. [(37) ; (38) ; (39)]

2.1.2 Rôle inducteur du mésenchyme :

Ce mésenchyme va induire la différenciation des cellules endodermiques de la plaque urétrale, l'urothélium, en un épithélium muqueux stratifié de type « urétral » (40)

2.2. Mécanisme de régulation :

Les facteurs génétiques vont avoir un rôle initiateur dans la différenciation sexuelle, c'est à la suite de leurs actions que débutera l'ensemble des hormones et des facteurs de croissance.

2.2.1 Les facteurs génétiques :

Ils font référence au sexe « chromosomique » correspondant à la présence ou non du chromosome Y soit 46XY ou 46XX et au sexe « génétique » désignant la présence ou non du gène responsable de la détermination testiculaire.

Sur le chromosome Y se trouve une séquence nommée « Sex Determining Region Y gene » responsable de la production de la protéine SRY.

Cette protéine supprime l'action du gène DAX-1 stoppant l'inhibition de SF-1, médiateur du développement testiculaire endocrinien,.

SF-1 stimule l'expression de SOX-9, facteur de transcription ayant un domaine de liaison à l'ADN analogue à SRY, provoquant le début de la différenciation testiculaire et la formation des cellules de Sertoli.

L'ensemble de ces gènes ainsi que le gène WT1, gène suppresseur de tumeur régulant le développement du système urogénital ont un rôle majeur dans la différenciation sexuelle masculine. (28)

2.2.2 Les androgènes :

Les cellules de Sertoli sécrètent l'hormone antimüllérienne qui va par la suite entraîner la production de testostérone par les cellules de Leydig.

En conditions normales, le métabolite de la testostérone la DHT produite par l'action d'une enzyme 5 alpha réductase de type 2 va agir sur le TG.

Son rôle est capital, en effet, s'il y a un déficit de cette enzyme, cela va induire une féminisation des organes génitaux. [(41) ; (42)]

Il a aussi été montré que la finastéride, un anti-androgène inhibiteur de la 5alpha réductase, utilisé pour traiter les hypertrophies bénignes de la prostate ou l'alopecie, provoque expérimentalement l'hypospadias. Une anomalie de fusion distale des plis urétraux dans leur partie distale ainsi qu'un défaut de fermeture du prépuce sont provoqués par inhibition de cette enzyme.

Les récepteurs aux androgènes et la 5 alpha réductase sont retrouvés sur les cellules mésenchymateuses et urothéliales du phallus en développement.

Les androgènes interviennent au stade de la différenciation après l'apparition du TG et jouent un rôle majeur dans l'induction, la croissance et la différenciation du TG.

Ils sont aussi régulés par les facteurs de croissance et les gènes homéotiques. [(43) ; (47) ; (45)]

2.2.3 Les gènes homéotiques :

Ils sont responsables du bon développement des différents segments du corps lors de l'embryogenèse notamment dans l'organisation axiale de l'embryon.

Qualifiés de chef d'orchestre, ils orientent les éléments les uns par rapport aux autres et activent certaines cellules embryonnaires pendant un temps limité dans un lieu déterminé.

L'organe génital externe masculin se développe selon un axe antéro-postérieur et une organisation proximo-distale.

Ils font partie des gènes architectes moléculaires universels.

Ils correspondent à des séquences d'ADN très proches chez différentes espèces, de la drosophile à l'Homme et contiennent un « domaine » homogène dans la séquence nucléotidique nommé Homéobox codant pour des protéines de 60 acides aminés, les homéodomains.(46)

2.2.4 Le gène Sonic hedgehog: Shh

C'est un gène homéotique qui code pour des polypeptides se liant à des récepteurs transmembranaires et agissant en tant que signaux intercellulaires (47)

Il est exprimé au niveau de la plaque urétrale (48). Les signaux cellulaires Shh provoquent l'expression des gènes du mésenchyme et contrôlent la prolifération et la différenciation cellulaire. En absence de Shh, il n'y a pas de développement des organes génitaux chez les

souris car les facteurs de croissance tels que Fgf 10, Bmp4, Hoxd 13 sur le mésenchyme sont mal régulés et provoquent donc des phénomènes d'apoptose inappropriés.

L'hypospadias pourraient avoir comme origine des mutations de gènes homéotiques (49), comme le gène Hoxd 13 qui interviendrait dans la vascularisation du gland. Ceci conduit à des malformations des membres et des organes génitaux chez l'Homme et la souris.

Certains travaux (49) montrent que Shh est aussi exprimé sur les sinusoides des corps caverneux durant la morphogenèse et que leur intégrité est essentielle pour l'apparition et le maintien de l'érection. Ils ont ainsi une action régulatrice sur les muscles lisses. Des patients adultes atteints de diabète voient leurs fonctions érectiles détériorées dues à une altération de l'activité de Shh. (illustration 13)

2.2.5 Les facteurs de croissance :

La famille des « Fibroblast growth factor » (Fgf) intervient à tous les stades de développement, elle est essentielle dans l'embryogenèse. Les plus importants sont le Fgf 8 et le Fgf 10.

Avant la croissance du TG, il a été montré que Fgf 8 et Fgf 10 sont exprimés sur l'épithélium du sinus urogénital.

Fgf 8 contrôle l'expression des gènes du mésenchyme ainsi que la croissance du TG .Il intervient au stade de l'initiation de la croissance du TG mais aussi lors de la gastrulation, de la formation du système nerveux central et du développement des membres. Il est exprimé sur l'épithélium de la partie distale de la plaque urétrale du sinus urogénital.

Fgf 10 a un rôle essentiel dans la morphogenèse de la partie ventrale du TG, et aussi dans le développement des membres et des poumons. Il est exprimé au début de la différenciation du tube urétral, sur le mésenchyme adjacent à l'axe central du TG. Il va contrôler la formation du gland chez l'homme et du clitoris chez la femme.

Via ces facteurs de croissance, l'épithélium de la plaque urétrale, par sa partie distale, contrôle la croissance du TG.

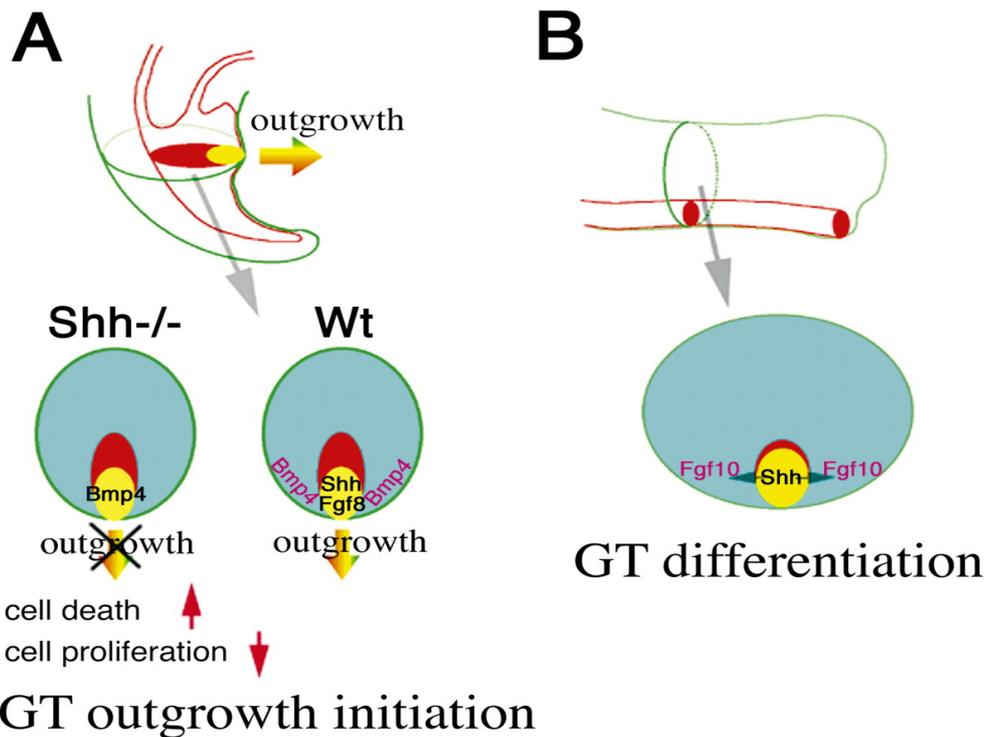


Illustration 13: Le rôle du système Sonic hedgehog dans le développement (47)

A: Sinus urogénital au début de la croissance

B: Plaque urétrale

Si Shh est muté (Shh^{-/-}), on a une absence d'excroissance du TG

Le gène Fgf 10 du mésenchyme est le répondeur au gène Shh épithélial

3. Anatomie normale de la verge :

La verge dite « normale » est mobile, pend verticalement entre les bourses et prend une forme cylindrique.

Elle est subdivisée en trois parties :

La racine ou partie postérieure, le corps et la partie antérieure ou gland.

Il s'agit de l'organe de copulation.

3.1 La racine :

Elle est fixée sur la face interne des branches ischiopubiennes par les corps caverneux et à la paroi abdominale, au pubis et à la symphyse pubienne par les ligaments suspenseurs de la verge.

Elle représente la partie fixe de l'organe.

3.2 Le corps :

Sa face inférieure présente la saillie du corps spongieux ventral.

Sa face antéro-supérieure marquée par le sillon qui sépare le corps caverneux où chemine la veine dorsale profonde de la verge.

Il correspond à la portion mobile du pénis.

3.3 Le gland :

Il est percé à son sommet par le méat urétral et séparé du corps pénien par le sillon balano-préputial. Ce sillon rejoint le méat urétral en formant une gouttière à la face inférieure du gland. Cette gouttière est séparée par le « frein du prépuce » qui est un repli cutané médian.

3.4 Constitution de la verge :

Il est constitué par les corps érectiles , les enveloppes et l'urètre.

3.4.1 Les corps érectiles :

On peut distinguer deux corps caverneux et un corps spongieux.

3.4.1.1 Les corps caverneux :

Les corps caverneux restent unis par une lame fibreuse, le septum du pénis.

Ils s'étendent des branches ischiopubiennes jusqu'au gland. Ils se réunissent au-dessous de la symphyse pubienne et cheminent « en canon à fusil » séparés par un septum du pénis incomplet.

Ils délimitent deux gouttières par leur forme cylindrique :

La gouttière inférieure ou urétrale occupée par le corps spongieux et l'urètre.

La gouttière supérieure où cheminent la veine dorsale profonde de la verge, les artères dorsales et les nerfs dorsaux.

3.4.1.2 Le corps spongieux :

Il engaine l'urètre antérieur sur toute sa longueur et est situé dans la gouttière inférieure des corps caverneux. Son extrémité inférieure, le bulbe, est recouvert en bas par le muscle bulbocaverneux et sa face supérieure est en rapport avec les muscles striés et transverses profonds.

Il forme une lame fibreuse autour de l'urètre au niveau du gland.

Il marque un relief médian sur la face inférieure de la verge pendant l'érection.

3.4.1.3 Les enveloppes :

Ils sont au nombre de quatre, de la superficie à la profondeur :

- La peau : elle est fine et mobile, recouvre le gland et se replie sur elle-même à son extrémité antérieure pour former le prépuce. On peut remarquer la présence du raphé médian

à sa face antérieure, cicatrice de la zone de fusion des plis urétraux.

- Le dartos pénien : il est constitué de fibres musculaires lisses circulaires doublant la face profonde de la peau, se continue en arrière avec le dartos des bourses.

- La couche celluleuse ou fascia de Colles : elle est composée de tissu conjonctif lâche ce qui rend la peau très mobile sur les plans sous-jacents du pénis.

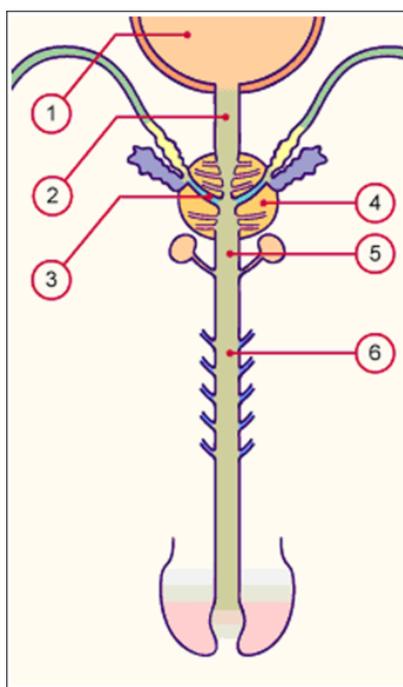
- Le fascia pénis ou fascia de Buck : c'est une enveloppe fibro-élastique qui recouvre les corps érectiles et recouvre les nerfs et les vaisseaux profonds de la verge.

3.5 L'urètre masculin :

Il s'étend de l'ostium vésical interne à l'ostium vésical urétral externe.

Il passe par la prostate (urètre prostatique), le diaphragme urogénital (urètre membraneux) et le corps spongieux (urètre spongieux). La position du méat urétral est déterminé par le fait que l'urètre acquiert une disposition sagittale qui était transversale en coupe jusqu'au gland.

Il présente deux courbures à l'état flaccide : la première est concave vers le haut au niveau de l'urètre membraneux et la deuxième concave vers le bas dans l'urètre spongieux qui disparaît à l'érection. (50)



*Illustration 14: l'urètre masculin
(dematice.org, 2006)*

- 1 : vessie
- 2 : urètre prostatique
- 3 : canal éjaculatoire
- 4 : prostate
- 5 : urètre membraneux
- 6 : urètre pénien

3.6 Vascularisation de la verge :

Elle présente trois plans vasculaires :

- Un plan inférieur ou ventral peu développé
- Un plan moyen ou profond .
- Un plan supérieur ou superficiel cheminant dans l'épaisseur du dartos.

3.6.1 Vascularisation artérielle :

Elle est constituée des:

- Artères dorsales du pénis : Elles cheminent dans la fascia de Buck à la face supérieure du corps caverneux et s'y ramifient ainsi qu'au niveau du corps spongieux et du gland par l'intermédiaire d'une zone anastomotique en couronne autour du gland.
- Artères bulbo-urétrale : Elles pénètrent dans le bulbe et y cheminent parallèlement à l'urètre. Elles forment les branches antérieures du corps spongieux et les branches postérieures pour le bulbe.
- Artères profondes ou caverneuse du pénis : Elles pénètrent et émettent des rameaux vers le corps caverneux.

3.6.2 Vascularisation veineuse :

Elles est assurée par les veines dorsales superficielles, la veine dorsale profonde, les veines cavernuses et les veines urétrales.

Les veines superficielles se déversant dans les veines dorsales superficielles sont situées dans le dartos, elles drainent les enveloppes de la verge et une partie du gland et se jettent dans la veine saphène interne.

Les veines profondes se déversant dans la veine dorsale profonde sont situées dans la fascia de Buck, drainent les corps érectiles, cheminent entre les deux artères dorsales et se jettent dans le plexus de Santorini.

3.6.3 Vascularisation du prépuce

Les vaisseaux principaux sont contenus dans la lame cellulaire « porte-vaisseaux » situé entre les deux feuillets du prépuce. Le feuillet superficiel, cutané, est vascularisé par les vaisseaux principaux alors que le feuillet profond, muqueux, reçoit une partie de sa vascularisation de branches venant du gland.

3.6.4 Vascularisation lymphatique :

Les vaisseaux se rendent au niveau de collecteurs qui cheminent le long de la veine dorsale de la verge et aboutissent aux ganglions inguinaux superficiels et profonds pour certains et aux ganglions iliaques externes et rétro-cruraux.

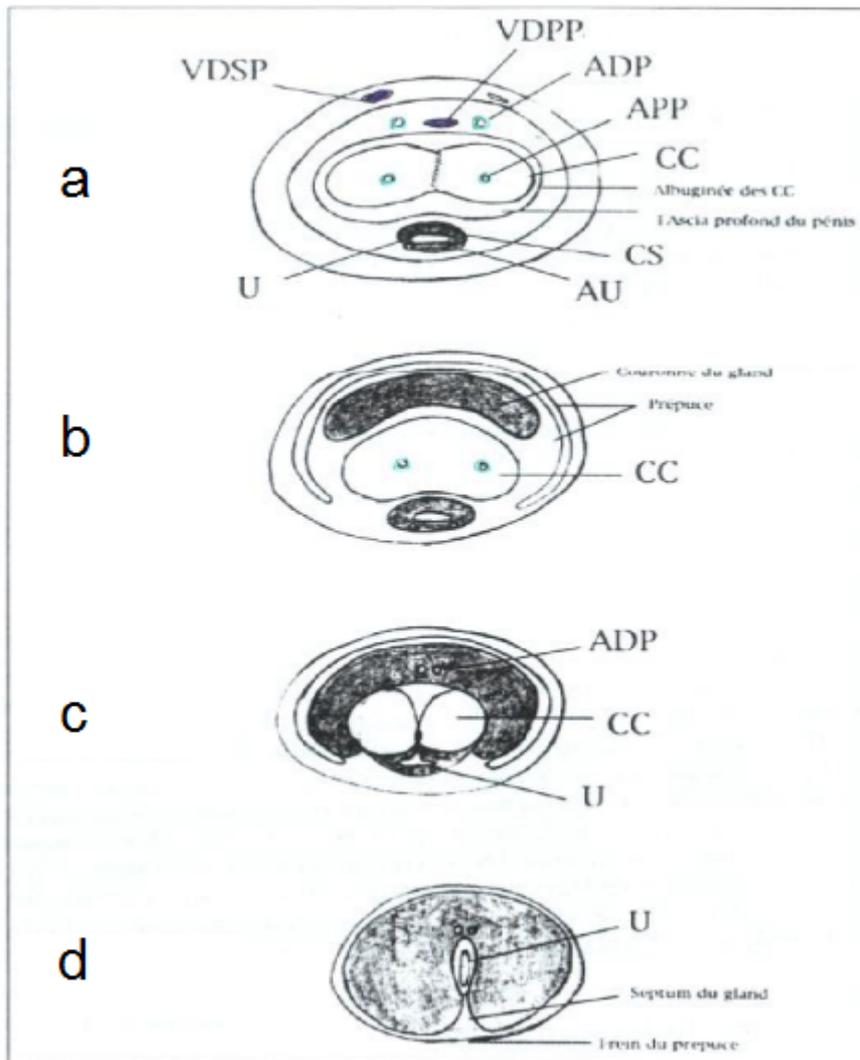


Illustration 15: La vascularisation du pénis (28)

a : corps du pénis.

b : gland proximal

c : gland médian

d : gland distal.

U : urètre.

CC : corps caverneux.

CS : corps spongieux.

VDSP : veine dorsale superficielle du pénis.

VDPP : veine dorsale profonde du pénis

APP : artère profonde du pénis.

AU : artère urétrale.

3.7 L'innervation de la verge :

L'innervation autonome provient des plexus vésical et prostatique ; S2, S3, S4 parasympathique et L1, L2 sympathique.

L'innervation somatique provient principalement des nerfs spinaux S2 S3 S4 par les nerfs honteux qui cheminent sous le ligament sacro-spinal et au-dessus du muscle transverse du périnée jusqu'à la face dorsale du pénis. [(29), (54)]

L'innervation organo-végétative est donnée par les nerfs caverneux qui viennent du plexus hypogastrique. [(52) ; (53)]

III) Les perturbateurs endocriniens

1. Définition :

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) :

« Un perturbateur endocrinien est défini comme étant une substance ou mélange exogène qui altère une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et entraîne, en conséquence, des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de sa progéniture ou de (sous-)populations qui peuvent entraîner des perturbations endocriniennes dans un organisme intact, sa progéniture ou des (sous-) populations. »

2. Actions :

Ils peuvent agir en tant qu'agonistes ou antagonistes aux hormones « naturelles ».

Ils miment l'activité d'une hormone naturelle en se liant à un récepteur cellulaire (œstrogénique, androgénique, thyroïdien...) conduisant, alors, à une réponse injustifiée en déclenchant une réponse au mauvais moment ou à un degré excessif (effet agoniste).

Ils se lient au récepteur cellulaire, sans l'activer, mais, par sa présence sur le récepteur, ils empêchent la liaison de l'hormone naturelle (effet antagoniste).

Ils vont affecter la synthèse, le transport, le métabolisme et/ou l'excrétion des hormones naturelles, altérant ainsi leur concentration dans l'organisme.

Les perturbateurs endocriniens, le plus souvent, produisent des relations dose-réponse non-linéaires tant *in vivo* qu'*in vitro*. La notion de seuil de toxicité n'est donc pas applicable.

Leur toxicité n'est donc pas fonction de leur concentration sanguine. (54)

Leurs mécanismes d'action sont nombreuses comme nous allons détailler dans le paragraphe suivant.

2.1 Action directe :

Elle correspond au mécanisme ligand-récepteur.

2.1.1 Sur les récepteurs androgéniques :

La plupart des PE vont avoir un effet anti-androgénique en occupant le site de fixation de l'androgène endogène sur le récepteur.

On peut citer par exemple un fongicide la vinclozoline ; un pesticide la DDT ; un organophosphoré le fénitrothione entrant en compétition avec la DHT ou la testostérone sur le site de fixation au niveau des récepteurs androgéniques (AR).

2.1.1 Sur les récepteurs œstrogéniques :

Les molécules agissant sur les récepteurs œstrogéniques n'ont pas qu'un seul mécanisme d'action.

Le méthoxychlore (MXC), un composé organochloré commercialisé comme pesticide est un agoniste des récepteurs œstrogéniques α (ER α) mais aussi un antagoniste des récepteurs œstrogéniques β (ER β) et un antagoniste des récepteurs androgéniques.

2.2 Action indirecte :

Les perturbateurs endocriniens agissent sur la synthèse et le métabolisme des hormones sexuelles et le transport des stéroïdes.

2.2.1 Sur la synthèse et le métabolisme des hormones sexuelles

L'aromatase, enzyme de la famille des cytochromes P450, a un rôle important dans la biosynthèse des oestrogènes et donc la détermination androgène/œstrogènes de l'organisme. Elle est retrouvée dans les cellules gonadiques de la femme.

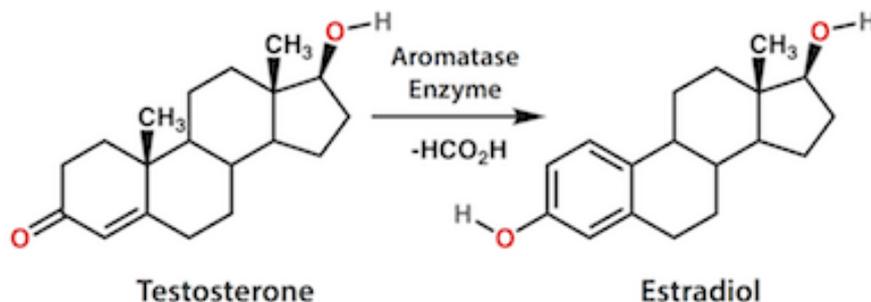


Illustration 16: synthèse de l'estradiol (*elitemensguide.com*)

L'endosulfan inhibe son action alors que le lindane augmente son activité. (55)

La 5 α -réductase présente dans les tissus prostatiques convertit irréversiblement la testostérone en 5 α -DHT, agoniste androgénique puissant et pilier de la différenciation sexuelle masculine.

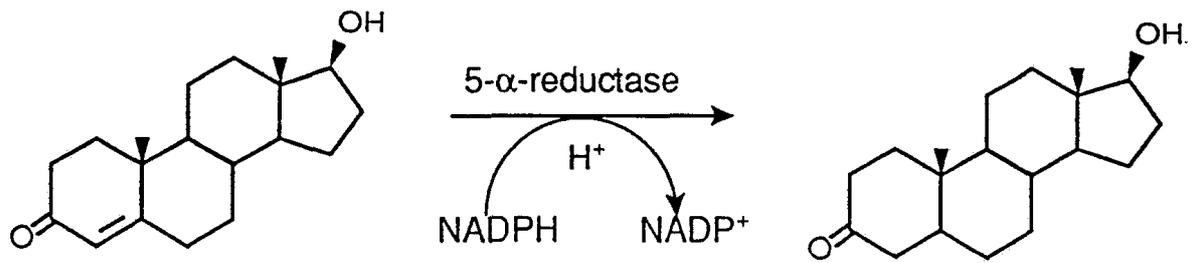


Illustration 17: Synthèse de la DHT à partir de la testostérone (www.tunedsports.com)

Le finastéride (un anti-androgène) est une molécule utilisée dans le cancer de la prostate hormono-dépendant agit en inhibant cette 5 α -réductase. Il ne provoque cependant pas la féminisation des organes sexuels contrairement au flutamide car la testostérone compenserait l'absence de DHT produite et que le blocage des récepteurs androgéniques a bien plus de conséquences que l'inhibition de cette enzyme. (56)

2.2.2 Sur le transport des stéroïdes :

Les perturbateurs endocriniens peuvent perturber le transport hormonal en agissant sur le complexe transporteur-hormone. Les protéines de transport tels que l'albumine, l'alpha-foetoprotéine chez le fœtus et la SHBG (sex hormone-binding globulin) chez l'adulte jouent un grand rôle dans la détermination du rapport fraction libre /fraction conjuguée dans le sang.

Seulement 2 à 3% de la testostérone et du 17 β - œstradiol sont libres et environ 97% circulent conjugués à la SHBG. Ceci permet un allongement important de la demi-vie des hormones et un contrôle indirect d'hormone active dans l'organisme par modulation de la production de SHBG, d'alpha-foetoprotéine ou d'albumine dans le foie.

Les perturbateurs endocriniens peuvent interférer en entrant en compétition avec l'hormone endogène pour la fixation sur la protéine de transport modifiant le rapport hormone active/inactive donc l'activité de celle-ci en perturbant le mécanisme de production, de régulation ou de dégradation des protéines de transport.

Des médicaments comme les imidazolés ont une forte affinité avec les protéines.

2.3 Sur le système endocrinien

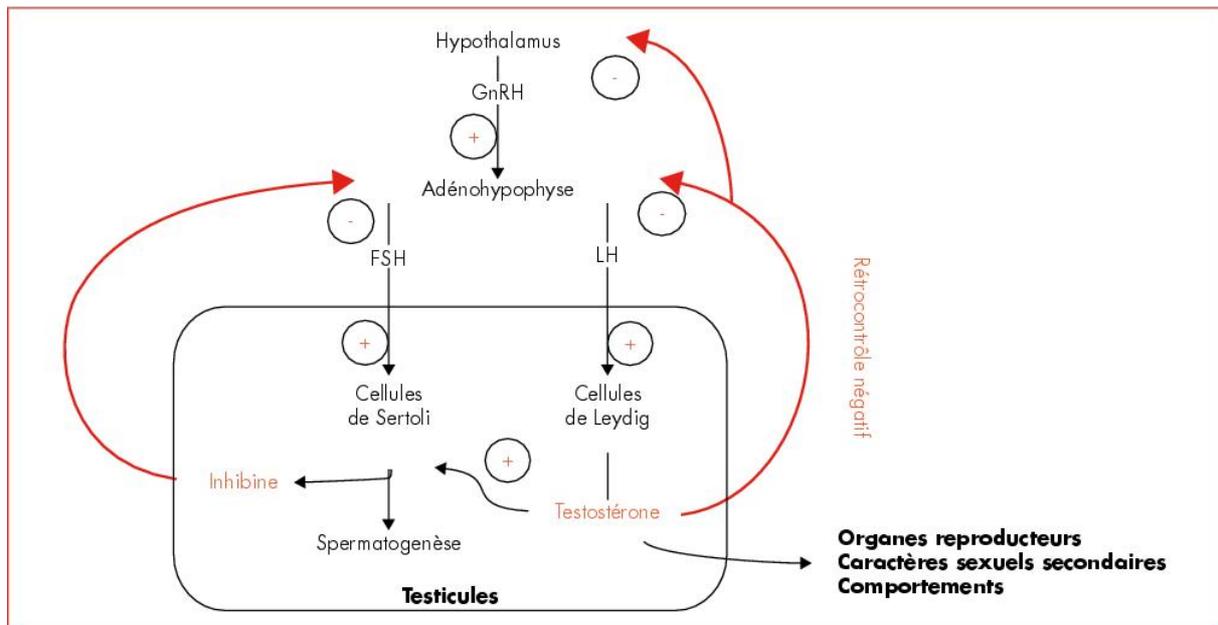


Illustration 18: Axe hypothalamo-hypophysaire (www.jle.com/fr)

Leurs actions s'exercent sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénal et l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde. (57)

2.3.1 Axe hypothalamo-hypophysaire-gonade :

La GnRH (gonadotropin releasing hormone) qui est libérée de façon pulsatile par l'hypothalamus stimule l'adénohypophyse sécrétant la LH et FSH.

La LH va agir sur les cellules de Leydig qui vont alors sécréter la testostérone et la FSH stimuler les cellules de Sertoli. La testostérone mais aussi la DHT vont effectuer un rétrocontrôle négatif en freinant la sécrétion de GnRH et de LH. Les cellules de Sertoli une fois stimulées par la FSH vont produire de l' inhibine provoquant le rétrocontrôle négatif sur la production et la libération de FSH.

Un perturbateur endocrinien à ce niveau va modifier la sensibilité des cellules cibles aux médiateurs endogènes. Une désensibilisation des cibles de la GnRH va être induite par une fréquence de sécrétion haute de GnRH. La LH et la FSH seront sécrétées de façon anormale provoquant une sécrétion aberrante de testostérone et d'inhibine, il s'en suit un rétrocontrôle négatif inhabituel sur l'hypothalamus.

Durant le développement fœtal, un dérèglement de ce système peut provoquer des conséquences néfastes sur la formation de l'appareil sexuel masculin.

Une étude a montré chez le poisson zèbre que le nonylphénol et le 17 α -éthynylestradiol modifient la fréquence de libération de la GnRH. (58)

2.3.2 Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénal :

L'hypothalamus va sécréter dans ce cas la corticotropin-releasing hormone (CRH) qui va stimuler la sécrétion d'adrenocorticotropin hormone (ACTH). Elle va ensuite provoquer la production de glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone) et d'androstènedione qui est le précurseur de la testostérone. On peut noter l'existence d'un rétrocontrôle. Une modification

des taux de glucocorticoïdes provoque une altération de la synchronisation de tous les axes endocriniens.

On retrouve des corticoïdes d'origine médicamenteuse sous forme de résidus présents dans les eaux de station d'épuration, ils pourraient interagir avec les récepteurs des glucocorticoïdes et perturber le système endocrinien surtout pendant la vie foetale.

2.3.3 Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde :

L'hypothalamus sécrète la thyrotropin-releasing hormone (TRH) provoquant la production de thyroid stimulating hormone (TSH) par l'hypophyse engendrant la fabrication de triiodothyronine (T3) et de thyroxine (T4) par la thyroïde. On peut noter l'existence d'un rétrocontrôle.

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la différenciation des tissus et celle des cellules de Sertoli.

Le polychlorophényls (PCB) ,utilisés comme isolants électriques, antagoniseraient les effets de T3 et T4 en se fixant sur les récepteurs correspondants des tissus cibles (54).

2.4. Sensibilité épigénétique :

Ce concept complémentaire a été émis du fait qu'il existerait d'après Niels et Skakkebaek (2001), une sensibilité génétique propre à chaque individu.

2.4.1 Définition :

Elle correspond à des changements dans l'activité des gènes qui n'impliquent pas de modification de la séquence d'ADN mais une fixation d'un groupement particulier (méthyl ou éthyl) et transmissibles pendant la division cellulaire. Ces changements sont donc réversibles. Elle est induite par l'environnement (alimentation, pollution..) et va alors permettre une adaptation permanente à celui-ci.

Elle traite des informations qui vont définir si des gènes vont être utilisés ou pas par une cellule, en effet, chaque lignée cellulaire possède ses propres caractéristiques fonctionnelles contrôlés par des programmes spécifiques modulés par la mécanique de l'épigénétique.

Le cas de jumeaux ayant un génome similaire illustre parfaitement ce concept car ils présentent le même génome mais ne sont pas 100 % identiques du fait d'une alimentation qui peut être différente (l'un peut être obèse et pas l'autre), d'une sensibilité différente par rapport à différents stimuli (l'un peut être allergique à un produit et pas l'autre) .(59)

2.4.2 Mécanisme d'action :

On a d'une part une méthylation de l'ADN et une modification de l'acétylation des histones ce qui modifie de ce pas la condensation de la chromatine et l'expression des gènes

La méthylation des cytosines dans des séquences dinucléotidiques CpG (désoxycytidine phosphate désoxyguanosine) peut réprimer la transcription d'un gène ; plus le degré de méthylation est fort plus la transcription sera faible. Ces séquences CpG sont présentes dans des îlots CpG situés au niveau de régions promotrices ou dans le premier exon de certains gènes dans le génome humain. .

Lors du développement la modification de la méthylation des cytosines des îlots CpG est

responsable du déterminisme cellulaire car les profils de méthylation propres à chaque individu sont acquis durant la différenciation fœtale.

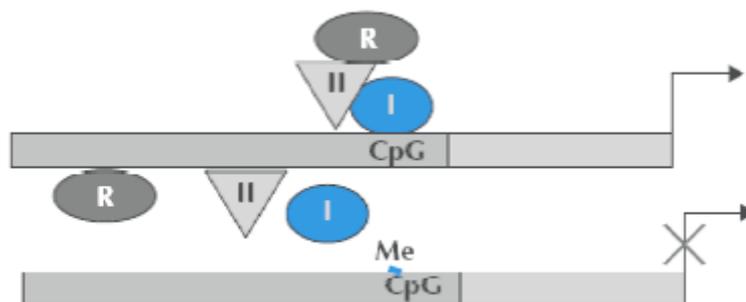


Illustration 19: le blocage de la transcription par méthylation de l'îlot CpG au niveau de la région promotrice (61)

Un mécanisme de déméthylation-méthylation est retrouvé au début du développement embryonnaire, la déméthylation au niveau du génome des gamètes et la reméthylation après implantation du zygote. Il est responsable de la reprogrammation cellulaire. ; il concerne aussi les futurs spermatozoïdes.(60)

2.4.3 Implication des perturbateurs endocriniens :

Des travaux sur des rates gestantes exposées à la vinclozoline montrent les rats mâles descendants présentent une baisse de fertilité avec une réduction du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes allant à quatre générations de mâles.

Des méthylations de l'ADN sont corrélées à ces affections.

De plus d'après Multigner et son équipe, l'association d'un motif de méthylation altéré et l'exposition au diethylstilbestrol pendant la différenciation épithéliale rend le processus irréversible. (61)

3 Exemples de perturbateurs endocriniens :

3.1 Pesticides organochlorés :

La Vinclozoline (3- (3,5-dichlorophényl)-5-vinyl-oxazolidine-2,4-dione):

C'est un fongicide à activité anti-androgénique « avérée ». Ses métabolites, l'acide 2- ([3,5-dichlorophényl)-carbamyl]oxy)-2-méthyl-3-éнанlide et le 3',5'-dichloro-2-hydroxy-2-méthylbut-3-éнанlide entreraient en compétition sur le récepteur cytoplasmique aux androgènes avec la DHT et bloqueraient la transmission du signal androgénique. Il y aurait formation de dimère hétérogène avec deux ligands différents donnant une activité anti-androgénique.

Des doses de 12 mg/kg/jour chez des rates provoquent des hypospadias sévères dans la progéniture mâle. Mais une administration de 100 mg/kg/j chez des rats adultes pendant 25 semaines ne provoque pas d'effet délétère sur les organes sexuels. (62)

Il exerce donc un effet toxique au niveau génital qu'au moment de la différenciation sexuelle.

3.2 Phtalates :

Ils sont issus de l'estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Les plus utilisés sont le DEHP, BBP, DBP, DEP et le DINP .

Ils sont utilisés comme assouplissants du plastique (tissus synthétiques, films alimentaires..) dans les dispersants pour les sprays, les fluidifiants en cosmétique et dans le polychlorure de vinyle (PVC). Ils peuvent être relargués facilement dans l'environnement car ils ne se lient pas de façon covalente aux polymères.

L'exposition est importante au vue de leurs fortes utilisations par l'intermédiaire de la voie orale *via* l' eau, la nourriture ainsi que la voie pulmonaire par inhalation.

Chez l'adulte, le principal responsable est l'emballage plastique des aliments alors que chez l'enfant c'est le fait de la mise en bouche des jouets (63).

Ils ont une demi-vie comprise entre 8 et 48h, ils sont éliminés rapidement mais le fait d'être en contact permanent avec eux rend l' exposition continue.

Aucune bioaccumulation n'a encore été mise en évidence.

Un adulte serait exposé à la dose de 2 µg/kg/j de DEHP. Pour les autres phtalates l'exposition est plus faible. De plus, ils sont retrouvés dans les urines des femmes venant d'accoucher ce qui montre que l'embryon est lui aussi exposé. On peut noter une exposition au DEHP *via* les dispositifs médicaux, une estimation donnait en 2008 des expositions de 3000µg/kg/j pour les hémodialysés et de 1700µg/kg/j pour les nouveaux nés transfusés.

Le DEHP est interdit dans les dispositifs médicaux pour les femmes enceintes ou allaitantes et pour les nouveaux-nés.

Pour un enfant de moins de six ans, l'exposition a été estimée à 10 voire 20 µg/kg/j du fait de la manipulation des jouets et de leurs présence dans les aliments emballés. C'est pour cette raison que le DEHP, DBP et le BBP ont été prohibés par les autorités sanitaires dans la fabrication des jouets et, le DINP ainsi que le DIDP pour les jouets des moins de trois ans.

Concernant leurs effets chez l'animal, durant la vie foetale, ils induisent une diminution de la testostérone, une inhibition du développement et de la multiplication des cellules de Sertoli et semblent augmenter l'apoptose des cellules germinales. Concernant l'hypospadias, il n'y a pas de certitude car il y a peu de données.

3.3 Phyto-œstrogènes :

Les phyto-oestrogènes sont des substances naturelles d'origine végétale se fixant sur les récepteurs des oestrogènes endogènes modulant ainsi leur action dans l'organisme. Ils sont donc de nature non stéroïdienne.

Le nom de phyto- œstrogène est apparu en 1940 au cours d'une étude du syndrome d'infertilité ovine chez des brebis australiennes. En paissant dans des champs riches en trèfles rouges et blancs ayant de fortes concentration d'isoflavones, les animaux présentaient des sécrétions vaginales anormalement élevées, des chaleurs persistantes et une baisse de fertilité en relation

avec des anomalies de concentration de LH et progestérone. (64)

L'action des phyto-oestrogènes peut être directe ou indirecte après avoir été métabolisés, de plus leur capacité de bioaccumulation est nettement supérieure aux molécules endogènes dans le tissu graisseux.

On les retrouve principalement dans l'alimentation avec les graines, les épices, les légumes et les fruits (secs surtout). Les produits en contenant le plus sont les fleurs femelles du houblon contenant des polyphénols œstrogéniques (isoflavone, chalcones..) retrouvés dans la bière et le soja où ils sont le plus consommés.(65) L'ANSES a estimé qu'il ne fallait pas dépasser une consommation de 1mg/kg/j pour éviter un potentiel effet délétère.(65)

3.3.1 Classification :

Selon l'ANSES et l'ANSM, on compte:

Les isoflavonoïdes : La daidzéine et la génistéine font parties de cette classe. Ils ont une structure proche de celle de l'estradiol et sont retrouvés le plus souvent sous forme de glycosides dans la plante mais peuvent exister sous forme d'aglycone. Ils sont métabolisés dans le tractus gastro-intestinal. La génistéine a une affinité plus grande pour les ER β que la daidzéine (IC50 0,018 microM contre 1,2 microM respectivement sachant que celle du 17 β -estradiol est de 0,0024 microM) et elle est la seule à présenter des effets non génomiques (inhibiteur des protéines kinases).

Les flavanones: le plus étudié est la 8-prenyl-naringénine, présente dans le houblon. Chez le rat, une dose de 30 mg/kg de poids corporel, pendant quatorze jours, augmente la taille de l'utérus qui devient égale à celle obtenue avec 0,01 mg/kg d'estradiol.

Les coumestanes : On retrouve le coumestrol et le 4-méthoxycoumestrol ayant tout deux une activité utéro-trophique. Ce sont des phyto-alexines sécrétées lors d'attaques fongiques ou bactériennes. Le coumestrol est le plus actif des phyto-estrogènes.

Les stilbènes : Le plus important est le trans-resvératrol contenu dans la peau de raisin. Il a une activité à la fois agoniste et antagoniste des ER mais une activité 7000 fois inférieure à l'estradiol.

Les lignanes : Le séco-isolarici-résorcinol et le mataïrésinol font partie de cette classe. Ils existent sous forme d'aglycone ou de glycosides. Ils sont métabolisés par la flore intestinale. (65)

3.3.2 Action :

Les œstrogènes agissent sur les récepteurs aux œstrogènes (ER) *via* ses deux sous-types ER α et ER β . Les ER α sont très abondants dans l'utérus et moins abondants dans les ovaires, les cellules de Leydig des testicules, les glandes mammaires, les os et l'hypothalamus. Les ER β sont plus présents dans les cellules de la granulosa, le tractus gastro-intestinal et en plus faible quantité dans la prostate et l'épididyme. (66)

La structure de certaines molécules comme les isoflavones est étroitement proche de celle des œstrogènes. Elles possèdent 2 cycles phénoliques qui leur permettent de se lier aux ER par un phénomène de compétition.

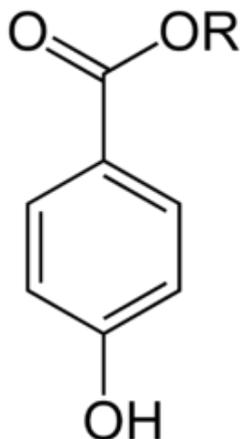
L'affinité de liaison de la génistéine pour les ER β est de 87% et de 4% pour les ER α tandis que celles de la daidzéine est de 0,5% et de 0,1% pour les ER β et les ER α respectivement.

3.4 Les parabens ou parahydroxybenzoates :

Ils sont utilisés en tant que conservateurs (E216,E218) dans les cosmétiques, l'alimentation industrialisée et certains médicaments.

Ces molécules sont présentes naturellement dans les fruits comme les fraises et les pêches. (67)

3.4.1 Structure chimique :



*Illustration 20: structure de base des parabens
(www.futurederm.com)*

Ce sont des esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque d'éthyle, ayant un cycle benzénique hydroxylé substitué en para par un groupement ester avec des chaînes alkyles de taille variable.

On trouve le plus souvent le parahydroxybenzoate de méthyle E218, le parahydroxybenzoate d'éthyle E214, le parahydroxybenzoate de propyle E216 , le parahydroxybenzoate de butyle et le parahydroxybenzoate d'isobutyle (68).

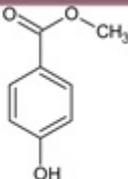
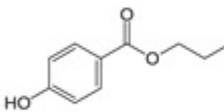
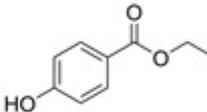
| Propriétés | Methyl-paraben | Propyl-paraben | Ethyl-paraben |
|---|---|--|---|
| Structure chimique |  |  |  |
| Formule | $C_8H_8O_3$ | $C_{10}H_{12}O_3$ | $C_9H_{10}O_3$ |
| Poids moléculaire (g/mol) | 152,15 | 180,21 | 166,18 |
| pKa | 8,17 | 8,35 | 8,22 |
| Solubilité dans l'eau (g/100mL à 25 °C) | 0,25 | 0,30 | 0,86 |
| Température de fusion (°C) | 131 | 97 | 117 |
| Forme physique | Petits cristaux non odorants, sans goût | | |

Illustration 21: Tableau récapitulatif des propriétés physico-chimiques des principaux parabens (méthyl, propyl, éthyl-paraben) (97)

3.4.2 Action :

Au niveau de la peau, ils ont un effet faiblement irritant et sensibilisant à la lumière.

Les parabens ont un effet œstrogénique augmentant avec la longueur de la chaîne. Possédant une structure cyclique proche, ils agissent en imitant l'action des œstrogènes, en bloquant les récepteurs hormonaux (empêche l'action des œstrogènes), en agissant sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l' excrétion des hormones (modifie les concentrations d'œstrogènes).

Ils augmentent la quantité d' œstrogènes dans le derme s'ils y sont appliqués car ils inhibent l'activité de la sulfotransférase empêchant ainsi la sulfatation des œstrogènes dans la peau des rats. (69)

Des études sur des rats ont montré qu'ils pourraient provoquer une diminution du poids corporel, de la quantité de testostérone produite et de la quantité et la mobilité des spermatozoïdes chez la progéniture (70). Mais d'autres les contredisent (71).

Ils pourraient être à l'origine du développement du cancer du sein car on les retrouve dans les tissus touchés (72).

Cependant l' impact réel n'est pas confirmé par manque de données sur l' Homme.

4. Implication des perturbateurs endocriniens dans la survenue de l'hypospadias

4.1 Le modèle murin :

Une étude sur des souris visant à induire directement un hypospadias *via* des œstrogènes de synthèse (17 éthinylestradiol et diethylstilbestrol) montre que sur plus de la moitié des fœtus traités *in utero* un hypospadias est observé. Les tubercules génitaux ont été analysés après divers traitements sur microscope et ordinateur.

Le tissu conjonctif environnant de l'urètre de ces souris est moins présent que chez les souris témoins. De plus les TG des souris mâles traitées par 17 éthinylestradiol ont un sillon urétral largement ouvert au niveau proximal caractéristique de l'hypospadias.

Il a été noté la présence des récepteurs œstrogéniques dans ces tubercules.

On peut en conclure que l'exposition des souris gestantes aux œstrogènes de synthèse induit bien un hypospadias ce qui conforterait l'hypothèse d'un effet aussi sur les humains.

4.2 Présence de perturbateurs endocriniens dans le placenta des mères des sujets atteints:

Une étude de 2007 à l'hôpital de l'Université de Grenade a été menée pour savoir si l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens est bien un facteur de risque prénatal pour la cryptorchidie (absence des testicules au niveau des bourses dû à un défaut de migration) et l'hypospadias. Elle mesura l'effet de plusieurs œstrogènes environnementaux (surtout les organochlorés), au niveau des placentas de plusieurs nouveaux-nés avec d'un côté les sains (témoins=114) et de l'autre ceux touchés par l'hypospadias et la cryptorchidie (=50).

Il a été démontré que les placentas des sujets atteints contenaient plus d'organochlorés que les témoins avec un odds ratio de $9,34 \pm 3,19$ contre $6,97 \pm 3,93$. On y retrouva aussi des traces de DDT, de lindane, de mirex et d'endosulfan alpha. De plus, via un questionnaire, il a été montré une association entre un risque de malformations et l'exposition professionnelle des parents (pour les mères un OR = 3,47 avec un intervalle de confiance (IC) de 95%, et pour les pères, un OR = 2,98 avec un IC à 95%). (73)

4.3 Impact des perturbateurs endocriniens chez le patient sans anomalie génétique :

Une étude, cette fois-ci française, réalisée afin de déterminer le rôle des perturbateurs endocriniens sur la survenue d'hypospadias isolés chez des patients ne présentant pas de d'anomalies génétiques, conclue aussi que l'exposition durant la vie fœtale est un facteur de risque de survenue d'hypospadias. Cependant on peut noter que la notion d'exposition seule vis-à-vis d'un facteur n'est pas suffisante pour l'établissement de cette conclusion. Il faut que plusieurs paramètres soient réunis pour voir des résultats plus significatifs comme l'exposition des deux parents aux pesticides et non d'un ; quand l'exposition est professionnelle et domestique comme chez les agriculteurs, le risque est plus important que si seul l'un des parents est exposé.(74)

4.4 Exposition résidentielle et professionnelle :

4.4.1 Exposition professionnelle :

Une étude sur l'exposition aux produits ménagers ainsi qu' aux produits de coiffures en milieu professionnel serait fortement associé à la survenue d'hypospadias augmentant de trois fois son risque. (4)

Dans une cohorte de 419 femmes vétérinaires en Australie, la prévalence des malformations congénitales relevées par ces mères est très élevée (7,2%) et associé à la fois à l'exposition régulière de rayon X (OR= 5,73 ; IC 95 % (1,27-25,80)) et à l'utilisation hebdomadaire de pesticides (OR=2,39 ; IC 95 % (0,99-5,77)) (75)

4.4.2 Exposition résidentielle :

Une étude examinant l'association de l'hypospadias avec la proximité résidentielle aux applications de pesticides agricoles commerciales démontre que la plupart des pesticides ne sont pas associés à un risque d' hypospadias élevée. Et que pour les rares qui ont été associés, les résultats doivent être interprétés avec prudence. (76)

Il n'y a pas de certitude sur l'implication directe des PE.

Il est intéressant de noter que l'exposition à la fois professionnelle et domestique aboutit à des résultats plus convainquant concernant l'implication des perturbateurs endocriniens dans la survenue d'hypospadias.

4.5 Alimentation riche en végétaux et apport de phyto-œstrogènes chez la femme enceinte:

Une étude analysant la relation entre l' alimentation végétarienne pendant la grossesse et la survenue d'hypospadias a trouvé que 2,2% des mères végétariennes donnent des enfants hypospades contre 0,6% chez les mères omnivores.

Il est à noter que la proportion des nouveaux-nés hypospades est aussi plus élevées chez les mères buvant du lait de soja ou qui consomment régulièrement du lait de soja et plus importantes encore chez celles qui ne mangent que les légumineuses (lentilles, haricots..). On souligne que les mères ne mangeant que « bio » n'ont eu aucun enfant hypospade. Cependant les résultats ne sont pas significatifs (illustration 22) (77).Une autre étude a démontré que l'apport en phyto-œstrogènes pendant la grossesse ne suffirait pas à provoquer un hypospadias. Lorsque des pesticides leurs sont ajoutés, il semble qu'il y aurait une plus grande fréquence de survenue d'hypospadias(78).

| Factor (population distribution, %) | Cases, % (n) | χ^2 (P) | OR (95% CI) |
|---|--------------|----------------|--------------------|
| <i>Previous obstetric history</i> | | | |
| Previous miscarriages (n = 6692) | | | |
| Yes (21.7) | 0.4 (6) | | 1.00 Ref |
| No (78.3) | 0.8 (40) | 2.05 (0.152) | 1.86 (0.79, 4.38) |
| Previous stillbirths (n = 6672) | | | |
| Yes (1.0) | 1.5 (1) | | 2.28(0.31, 16.78) |
| No (99.0) | 0.7 (45) | 0.69 (0.406) | 1.00 Ref |
| Boy first born (n = 6610) | | | |
| Yes (42.8) | 0.8 (22) | | 1.23 (0.69, 2.20) |
| No (57.2) | 0.6 (24) | 0.49 (0.485) | 1.00 Ref |
| Age at menarche, years (n = 5714) | | | |
| 8–11 (20.2) | 0.6 (7) | | 1.58 (0.41, 6.13) |
| 12–14 (66.2) | 0.8 (30) | | 2.07 (0.63, 6.80) |
| ≥ 15 (13.6) | 0.4 (3) | 1.73 (0.420) | 1.00 Ref |
| Possible use of the pill during pregnancy (n = 6358) | | | |
| Yes (5.4) | 0.6 (2) | | 1.00 Ref |
| No (94.6) | 0.7 (43) | 0.08 (0.780) | 1.22 (0.30, 5.07) |
| Seen doctor for possible infertility (n = 6333) | | | |
| Yes (12.8) | 0.2 (2) | | 1.00 Ref |
| No (87.2) | 0.8 (43) | 2.85 (0.091) | 3.18 (0.77, 13.12) |
| Duration of trying for pregnancy (years, planned pregnancies only) (n = 4660) | | | |
| <0.5 (73.7) | 0.9 (31) | | 1.00 Ref |
| 0.5–1 (13.8) | 0.5 (3) | | 1.53 (0.21, 11.25) |
| 1–2 (8.8) | 0.2 (1) | | 0.81 (0.08, 7.82) |
| ≥ 3 (3.7) | 0.6 (1) | 2.89 (0.410) | 0.43 (0.03, 6.82) |
| Total duration of pill use, years (n = 6184) | | | |
| <1 (9.2) | 1.1 (6) | | 2.01 (0.79, 5.08) |
| 1–2 (13.3) | 0.9 (7) | | 1.61 (0.67, 3.86) |
| 3–4 (22.5) | 1.0 (14) | | 1.91 (0.95, 3.85) |
| ≥ 5 (55.0) | 0.6 (18) | 4.35 (0.226) | 1.00 Ref |
| <i>Maternal nutritional factors</i> | | | |
| Taken iron tablets in first 18 weeks of gestation (n = 6228) | | | |
| Yes (22.8) | 1.0 (16) | | 1.87 (1.02, 3.46) |
| No (77.2) | 0.6 (29) | 4.17 (0.041) | 1.00 Ref |
| Vegetarian during pregnancy (n = 6296) | | | |
| Yes (5.1) | 2.2 (7) | | 3.53 (1.56, 7.98) |
| No (94.9) | 0.6 (37) | 10.45 (0.001) | 1.00 Ref |
| Drank soya milk during pregnancy (n = 6263) | | | |
| Yes (1.4) | 2.2 (2) | | 3.67 (0.87, 15.44) |
| No (98.6) | 0.6 (38) | 3.61 (0.058) | 1.00 Ref |
| Ate pulses during pregnancy (n = 6251) | | | |
| Never (76.7) | 0.6 (30) | | 1.00 Ref |
| Once in 2 weeks (14.3) | 0.4 (4) | | 0.72 (0.25, 2.04) |
| 1–3 times/week (8.0) | 0.8 (4) | | 1.28 (0.45, 3.64) |
| 4 + times/week (1.1) | 4.5 (3) | 16.13 (0.001) | 7.56 (2.25, 25.42) |
| Ate soya 'meat' during pregnancy (n = 6189) | | | |
| Never (92.3) | 0.6 (36) | | 1.00 Ref |
| Once in 2 weeks (5.1) | 0.6 (2) | | 1.01 (0.24, 4.22) |
| 1 + times/week (2.7) | 1.8 (3) | 3.51 (0.173) | 2.95 (0.90, 9.68) |
| Vegetarianism and iron supplementation (n = 6071) | | | |
| Omnivore, no iron (74.3) | 0.5 (22) | | 1.00 Ref |
| Vegetarian, no iron (3.6) | 2.3 (5) | | 4.81 (1.81, 12.84) |
| Omnivore, with iron (20.5) | 1.1 (14) | | 2.32 (1.19, 4.55) |
| Vegetarian, with iron (1.6) | 2.1 (2) | 16.59 (0.001) | 4.30 (0.99, 18.54) |
| Vegetarianism and iron supplementation (n = 6071) | | | |
| Omnivore, no iron (74.3) | 0.5 (22) | | 1.00 Ref |
| Omnivore, with iron (20.5) | 1.1 (14) | | 2.32 (1.19, 4.55) |
| Vegetarian (5.2) | 2.2 (7) | 16.54 (<0.001) | 4.65 (1.97, 10.98) |
| <i>Maternal health and medications taken</i> | | | |
| Mother had influenza in first trimester (n = 6196) | | | |
| Yes (8.2) | 1.8 (9) | | 3.08 (1.46, 6.48) |
| No (91.8) | 0.6 (33) | 9.78 (0.002) | 1.00 Ref |
| Mother took 'codeine/Anadin [®] ' in first trimester (n = 6154) | | | |
| Yes (3.2) | 2.3 (5) | | 3.76 (1.47, 9.62) |
| No (96.8) | 0.6 (41) | 8.84 (0.003) | 1.00 Ref |

Illustration 22: Tableau illustrant la survenue d'hypospadias selon différents facteurs (77)

4.6 Le rôle de l'épigénétique :

Une étude voulant mettre en évidence l'implication de l'épigénétique dans l'hypospadias a examiné les différences entre 20 patients atteints d'hypospadias et 20 patients sains concernant le gène codant pour les récepteurs androgéniques ainsi que la famille des DNA méthyltransférases dans les tissus péniens.

Cette étude a démontré un degré supérieur de méthylation du gène codant pour les récepteurs androgéniques chez les sujets hypospades par rapport aux sujets témoins (méthylation induite par l'enzyme DNA méthyltransférase).

Cette étude prouverait l'implication même de l'épigénétique dans l'hypospadias. (79)

Mais les études tendent à se contredire quant à l'implication certaine des perturbateurs endocriniens dans l'hypospadias (Ils ne sont pas significativement impliqués).

Une chose est sûre c'est que les perturbateurs endocriniens ne représentent qu'un facteur parmi beaucoup d'autres qui tendraient à provoquer l'hypospadias.

V) Traitement de l'hypospadias

Les soins reposent essentiellement sur la chirurgie.

1. Prise en charge chirurgicale :

Son but est de ramener une anatomie proche du pénis « normal » et de rétablir la bonne fonctionnalité à l'organe urogénital.

L'objectif étant d'obtenir, après intervention une verge droite en érection, une miction avec un jet droit sans déflexion, un méat urétral situé si possible au sommet du gland.

L'opération devant se faire dans l'idéal en une seule intervention et chez un sujet suffisamment jeune pour éviter les traumatismes liés à cette opération.

2. Age préconisé pour la chirurgie :

Il n'y a pas de consensus quant à l'âge minimal d'intervention, des enfants pouvant se faire opérer dès l'âge de 3 mois.

Mais pour l'âge pour lequel il ne faut pas opérer un consensus a bien été établi. En effet, pour les enfants entre deux et quatre ans, les suites opératoires sont souvent moins simples avec de possibles épisodes de rétention pouvant provoquer des complications locales car ces enfants sont continents.

Aussi l'impact psychologique peut être important car ils ne comprennent pas très bien les explications données. (28)

3. Principe de la chirurgie :

La chirurgie se déroule en trois étapes durant la même intervention :

1. La correction de la chordée
2. L'urétroplastie ou la reconstitution du morceau d'urètre manquant
3. La reconstitution de la face ventrale du pénis

On utilise le « concept plastique » :

en schématisant le pénis et l'urètre par 2 cylindres de dimensions différentes et de textures élastique on peut procéder de trois manières différentes pour corriger l'inégalité de longueur. (illustration 23)

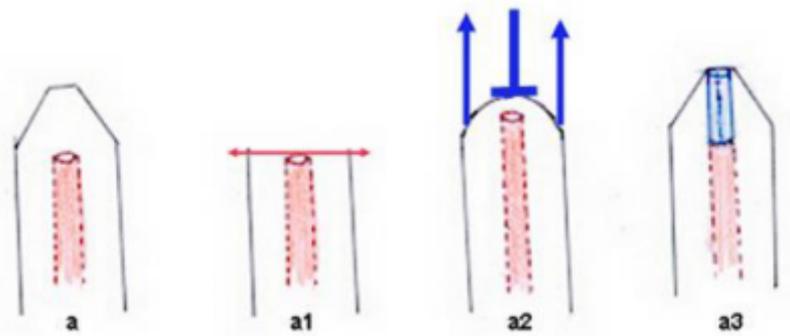


Illustration 23: concept plastique (98)

Les 3 corrections de l'inégalité de longueur sont

a1 : l'amputation de la portion cylindrique en excès

a2 : l'ajustement des 2 cylindres en cas d'anomalie mineure

a3 : La création du segment manquant à l'aide d'un tissu épithélial en cas d'anomalie étendue

3.1. La correction de la chordée

On corrige la coudure pénienne en libérant les adhérences cutanées entre le fourreau et les éléments sous-jacents par déshabillage complet de la verge associé éventuellement à la libération des tissus spongieux des corps caverneux.

Ensuite, l'épreuve d'érection provoquée va permettre de juger si la correction de la coudure doit se poursuivre en libérant la gouttière urétrale de la face ventrale des corps caverneux.

Si après ces deux opérations la coudure n'est pas corrigée, il faudra effectuer une plicature de la paroi dorsale des corps caverneux *via* essentiellement la technique de Nesbit ou de ses dérivés.

3.2. L'urétroplastie ou la reconstitution du morceau d'urètre manquant

Elle est pratiquée après la correction de la coudure. Son choix repose sur la « qualité » de la gouttière urétrale. Si cette dernière est étroite, on utilisera du tissu non urétral pouvant être de nature différente qui va être suturé sur les berges de celle-ci pour créer un nouveau conduit. Il peut s'agir d'un rectangle découpé sur la peau pénienne autour de l'orifice urétrale ectopique (technique de Mathieu (illustration 24)), ou d'un rectangle de muqueuse préputiale pédiculisée (technique de l'urétroplastie en Onlay (illustration 25)).

Des greffons issus de la muqueuse buccale peuvent aussi être utilisés.

Si la gouttière urétrale est assez large, on peut la tubuliser pour reconstruire l'urètre manquant (technique de Thiersch-Duplay (illustration 26)).

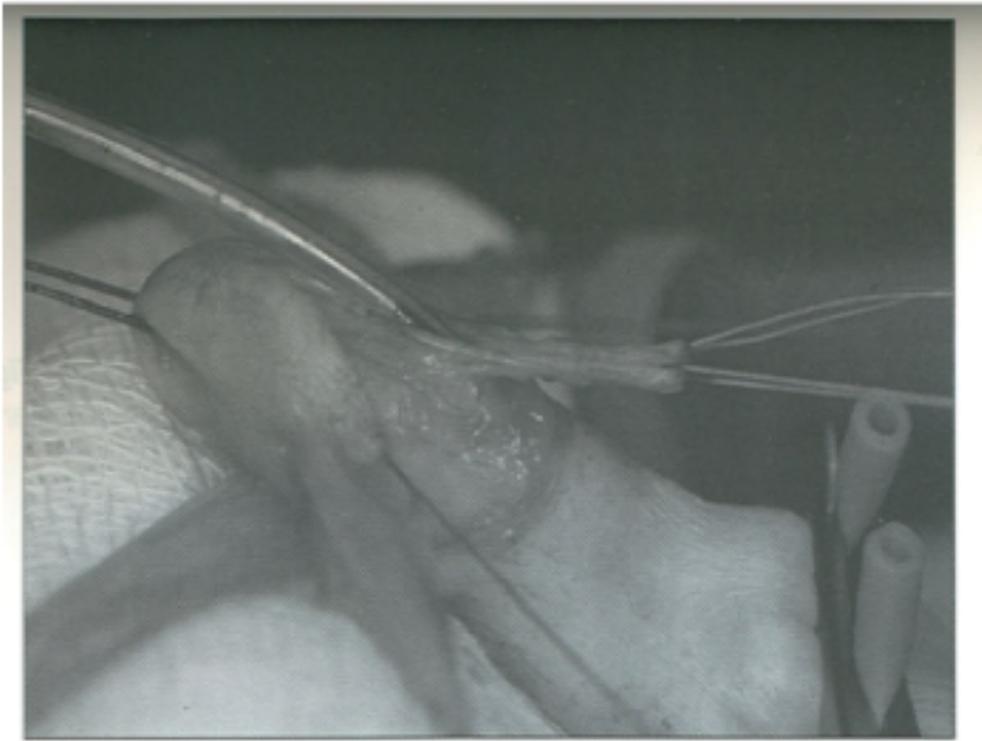


Illustration 24 : Technique de Mathieu (28)

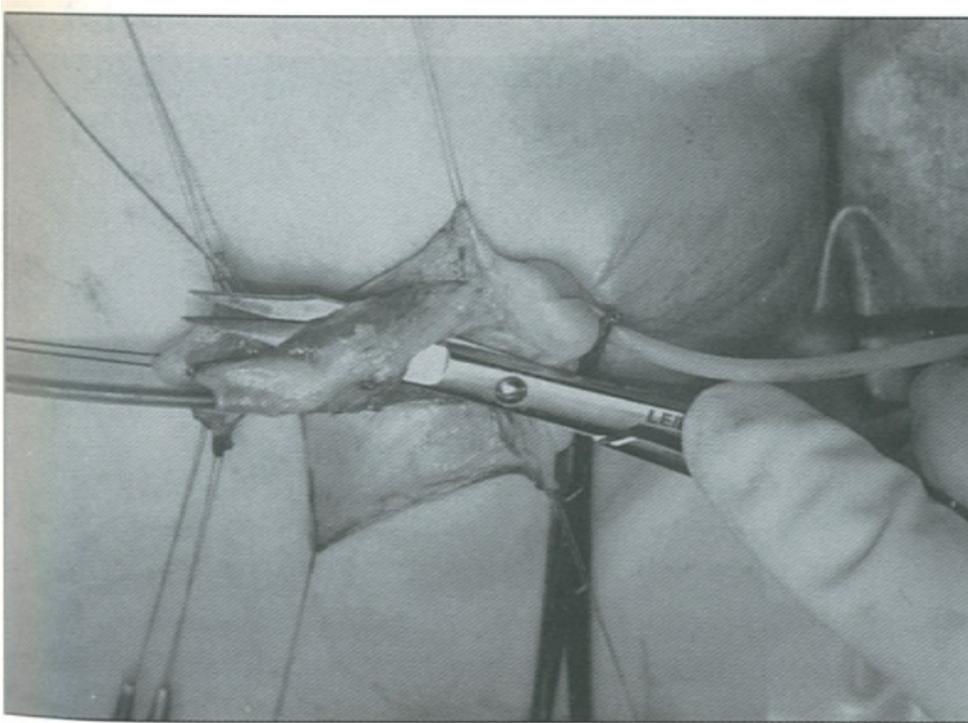


Illustration 25: Technique de l'urétroplastie en onlay (28)



Illustration 26 : Technique de Thiersch-Duplay (28)

Si la gouttière urétrale est trop hypoplasique (non entourée de tissu spongieux) donc non conservable, il faut remplacer complètement l'urètre manquant soit en tubulisant un segment de muqueuse préputiale pédiculisée (technique de Asopa-Duckett ou de Koyanagi) ou en tubulisant la muqueuse buccale.

3.3 La reconstitution de la face ventrale du pénis

Une fois les deux étapes précédentes étapes bien réalisées, on finit la reconstruction du radius ventral de la verge avec une méatoplastie, une granuloplastie en recouvrant le « néo-urètre » par du tissu vascularisé (spongioplastie) et en reconstituant le fourreau cutané, ce qui va créer un collier muqueux autour du gland (Firlitt) (80).

4. Soins annexes:

4.1 Pré-opératoires

Avant l'intervention, les documents relatifs aux procédures chirurgicales, à leurs objectifs, les complications, la durée d'hospitalisation et les soins post-chirurgicaux sont donnés aux parents ou aux proches, les candidats étant des enfants en bas-âge le plus souvent.

On peut aussi noter que la stimulation hormonale peut être employée pour augmenter la taille de la verge et la cicatrisation des tissus en pré-opératoire.

4.2 Péri-opératoires :

Les soins péri-opératoires comprennent les antibiotiques, le drainage et les pansements de sutures. Le protocole dépend du chirurgien.

4.2.1 l'antibiothérapie :

L'infection représente un risque permanent en chirurgie et des bactéries pathogènes sont retrouvées dans plus de 90% des plaies lors de la fermeture. (81)

Deux traitements par antibiotique peuvent se discuter selon le type d'hypospadias corrigé :

- Une antibioprofylaxie pour un geste simple avec une sonde pendant une courte durée pour l'hypospadias antérieur.
- Une antibiothérapie si la sonde est laissée en place plusieurs jours pour l'hypospadias postérieur et les reprises complexes.

Une céphalosporine de troisième génération type ceftriaxone est le plus souvent administrée en raison d' une par jour.

4.2.2 Le drainage :

Il n'y a pas de consensus mais les idées tendent vers des attitudes similaires (82). Pour les hypospadias antérieurs aucun drainage n'est mis en place pour des hospitalisations de jour mais pour une hospitalisation d'au moins 24 heures une sonde transurétrale peut être laissée pendant 24 heures voire plusieurs jours.

Le risque de ne pas drainer étant la rétention d'urine difficile à traiter à cause des hématomes et œdèmes postopératoires.

Pour les hypospadias postérieurs et les reprises, le drainage est souvent préférable soit par une sonde urétrale soit par un cathéter sus-pubien. La durée du drainage dépend de la technique d'urétroplastie mise en œuvre.

4.2.3 Le pansement :

Après l'intervention, la verge est recouverte d'un pansement qui doit être adapté. Il doit maintenir la verge au " zénith ", assurer une stérilité à la plaie, permettre la cicatrisation des tissus, réduire le risque de saignement en gardant une pression modérée, maintenir la sonde dans une bonne position et être facile à retirer.

Il n'y a pas non plus de consensus mais des idées convergent:

Pour les hypospadias antérieurs, le pénis est entouré par un pansement gras serré type Jelonet® puis par des compresses. (83)

Pour les hypospadias postérieurs et les reprises difficiles, certains chirurgiens laissent le pansement clos jusqu'à l'ablation du cathéter mais d'autres font un nettoyage quotidien en laissant la verge à l'air(84).

4.3 Surveillance post-opératoire :

La verge retrouve une forme normale en trois à cinq jours et les premières complications peuvent apparaître vers le huitième jour (désunion cutanée, fistule..)

Les soins post-opératoires à domicile sont des soins d'hygiène.

Il n'est pas nécessaire de revoir l'enfant au bout des huit jours sauf s'il y a des complications.

Il faut un mois pour observer la bonne cicatrisation.

Il est très souhaitable de revoir ces enfants après un an car une fistule microscopique peut apparaître et l'aspect de la verge est définitif (85).

5. Complications de la chirurgie :

Elles sont multifactorielles et dépendent des techniques utilisées par le chirurgien et son équipe ainsi que de l'accord de la famille et du patient. En excluant les complications plastiques, elles vont de 0 à 30% en fonction des techniques utilisées.

5.1 Complication per-opératoires :

5.1.1 Le saignement :

Il entraînera une chute de l'hémoglobine nécessitant une supplémentation en fer en postopératoire. Il faudra le maîtriser par le soin apporté à la technique de la chirurgie ainsi que l'utilisation d'une coagulation bipolaire, d'un garrot à la base de la verge ou d'injection d'insuline.

5.1.2 Lésion de l'urètre natif

Elle peut survenir lors de la dissection au niveau de l'urètre distal car sa paroi est très fine et non entourée de tissu spongieux. Si la perforation est bien reconnue, elle est corrigée par une augmentation de la longueur de l'urétroplastie .

5.1.3 Altération des corps caverneux

Elle survient par l'utilisation d'une coagulation mono polaire (utilisation d'un courant électrique permettant de visualiser un tissu) ou de sérum non physiologique lors de l'épreuve d'érection (86).

5.2 Complications postopératoires

5.2.1 Précoces

5.2.1.1 Générées par les sondes

Cette complication peut être générée par la migration de la sonde tutrice. Elle risque ainsi de léser des tissus fragilisés pendant la période postopératoire immédiate.

5.2.1.2 Contractions vésicales sur sonde à ballonnet :

Il faut dans ce cas gonfler le ballonnet au minimum pour éviter ce problème qui crée un inconfort chez le patient pouvant retarder sa sortie et perturber la surveillance post-opératoire.

5.2.1.3 Hématomes et les œdèmes

Les hématomes et les œdèmes sont problématiques car ils altèrent la vascularisation des lambeaux utilisés surtout lors des uroplasties.

C'est pour cette raison qu'on pratique des drainages préventifs et des pansements légèrement compressifs (87). Pour permettre de favoriser le drainage et réduire l'œdème, on maintient la verge en position verticale.

5.2.1.4 Érections douloureuses

Les plaintes sont surtout signalées par les patients adolescents.

5.2.1.5 Infection

Elle arrive surtout lors des suites d'un hématome. Elle peut être limitée par la prescription d'une antibio-prophylaxie à visée antistaphylococcique (germes habituellement retrouvés) et une excellente préparation locale préopératoire.

5.2.1.6 Fistule

On la suspecte par l'apparition d'une zone inflammatoire sur la suture après les premières mictions, c'est pour cette raison qu'on prolonge le drainage vésical et l'ablation des sécrétions méatiques par application de pommades émoullientes. [(87) ; (89)]

5.2.1.7 La nécrose des tissus superficiels

Elle est dépistée lors du premier pansement ou la semaine qui suit l'intervention. Une excision et des soins locaux peuvent être nécessaires.

5.2.2 Tardives

5.2.2.1 Fistules urétrales

L'enfant va présenter un jet urinaire anormal ou avec un écoulement provenant de la face ventrale du pénis. Elles peuvent cicatriser spontanément si elles sont isolées et petites sans sténose urétrale associée. Un traitement est envisagé si la fistule persiste au-delà du sixième mois postopératoire, il peut se faire par une résection du trajet fistuleux ; une fermeture d'une fistule par retournement dans l'urètre, d'une large fistule par un lambeau cutané de retournement, d'une large fistule entourée du tissu cicatriciel par un lambeau scrotal.

5.2.2.2 Sténoses urétrales :

Elles peuvent être responsables d'altération du haut appareil urinaire, elles représentent donc les complications les plus graves qui soient, si elles persistent.

Elles sont de deux types, proximales ou distales .

Les sténoses proximales sont maintenant rares avec le développement des uréthroplasties en Onlay évitant les anastomoses circulaires car ils exigent souvent une reprise complète de la reconstruction. Les sténoses distales sont le plus souvent simples à traiter par méatotomie.

5.2.2.3 Rétractations du méat

Aussi nommées déhiscence glanulaire, elle survient surtout au cours de l'utilisation de la techniques de MAGPI (méatoplastie et glanuloplastie), elle peut être évitée par une bonne mobilisation latérale des ailes du gland.

5.2.2.4 Lichens scléro-atrophiques

C'est une complication rare à l'origine d'une inflammation chronique évoluant vers la fibrose du méat et du gland. Un traitement local par les corticostéroïdes cutané doit être mis en place. En cas d'échec, une méatoplastie ou une reprise chirurgicale peuvent être nécessaires.

5.2.2.5 Coudure résiduelle de la verge

Elle est secondaire à un défaut de la correction primaire, à une fibrose post-opératoire ou à une cicatrice cutanée rétractile. On utilise le test d'érection en per-opératoire pour l'éviter.

5.2.2.6 Ectropion muqueux

Il se présente sous forme de pseudo polype du méat spécifique de l'urétroplastie par greffe de la muqueuse vésicale et nécessite une résection. Toutefois, l'apparition d'ectropion est devenue plus rare depuis l'intervention de Onlay qui permet un bon amarrage de l'urètre.

5.2.2.7 Pilosité et lithiases urétrales :

L'utilisation de la peau scrotale contenant des follicules pileux non décelés va être responsable de l'apparition de poils autour du néo-urètre où peuvent se développer des lithiases, mais elles surviennent actuellement peu fréquemment.

5.2.2.8 Kystes épidermiques

Ils témoignent d'un mauvais matériel chirurgical de reconstruction urétral ou d'une sténose du méat associées entraînant des pressions mictionnelles élevées, dans ce cas, une reprise chirurgicale est habituellement nécessaire.

5.2.2.9 « Désastres »

Ils correspondent aux séquelles et complications de nombreuses interventions antérieures sujettes à des erreurs techniques.

5.2.2.10 Diverticules

Le diverticule est une hernie de la couche interne de la vessie se gonflant lors des mictions et souvent associé à l'émission post-mictionnelle de gouttes d'urine.

On peut observer:

- Un diverticule sur l'utéroplastie, secondaire à une fuite d'urine et non sanctionnée par l'apparition d'une fistule.
- Une urétrocèle (dilatation de l'urètre) développée sur une urétroplastie mal calibrée lors de sa réalisation ou en amont d'une sténose de l'urètre.
- une augmentation de volume d'un utricule prostatique (diverticule localisé à la face postérieure de l'urètre prostatique) présent initialement lors de malformation avec un développement anormal dans les suites de l'urétroplastie.

La chirurgie n'est pas systématique s'il y a augmentation du volume de l'utricule car l'exérèse est difficile et des lésions des voies génitales sont fréquentes, elle n'est nécessaire que si des problèmes mictionnels sont relevés.

5.2.2.11 Kystes sébacés

Ils sont dus à l'épithélialisation autour des fils de suture dont la résorption ou la chute a été trop longue. Ils se produisent en dessous d'un pont cutané avec l'accumulation de sébum "dysesthétique" à chaque extrémité. Il faut dans ce cas effectuer une mise à plat sous pommade locale anesthésiante.

5.2.2.12 Excès de peau

S'il est isolé, il s'améliore avec la croissance de la verge. Autrement la résection est possible. (28)

5.3 Complications psychologiques

Ils sont à prendre en considération surtout au moment de l'adolescence. Ils sont secondaires à la multiplicité des interventions et d'un mauvais résultat, de l'anomalie génitale elle-même pour les hypospades associés au micropénis, de la réaction anormale des parents et de l'influence des pairs devant le constat de l'anomalie génitale et enfin du résultat de la correction chirurgicale.

6. Hormonothérapie :

La stimulation hormonale va permettre d'augmenter la dimension de la verge et la trophicité de ses tissus. Elle est surtout utilisée en cas d'hypospadias postérieurs ou associés à un micropénis.

6.1 Ses effets :

Grâce à celle-ci, l'augmentation de la taille de la verge est à 50% dans plus de la moitié des cas.

L'augmentation du diamètre est supérieure à l'augmentation de longueur qui se fait quasi-exclusivement au bénéfice de la portion proximale par rapport au méat hypospade donnant un effet d'avancement relatif de ce méat (90).

6.2 Les voies d'administration de l'hormonothérapie :

La voie parentérale ou intramusculaire sont utilisées surtout pour les tests diagnostiques concernant l'enquête étiologique pour un hypospadias postérieur ou associé à un micropénis.

La voie locale percutanée sur la verge est plus souvent utilisée. Elle fait appel à une pommade de DHT ou de testostérone une fois par jour pendant six semaines (91).

En pratique, la voie intramusculaire donne des résultats plus satisfaisants que la voie locale mais avec plus de chance d'entraîner une pilosité pubienne.

L'hormonothérapie est donc très utile surtout avant correction des hypospadias postérieurs pour sa capacité à augmenter la taille du pénis et la trophicité des tissus. Pour les hypospadias antérieurs il représente un appoint sans réel inconvénient.

VI) Conseils à l'officine :

1. En amont : informations pour les femmes enceintes

La femme enceinte expose son futur enfant à de nombreux facteurs pouvant perturber son développement (illustration 27). Il est donc important d'adopter une bonne hygiène de vie pendant la grossesse.

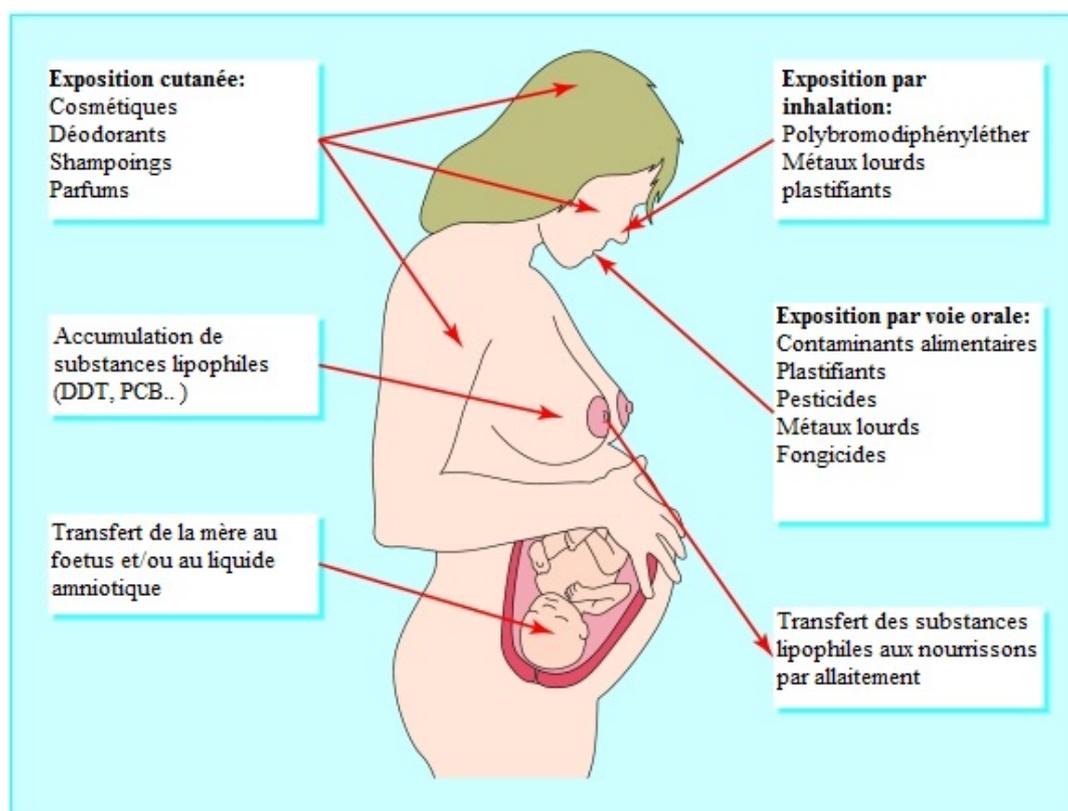


Illustration 27: Exposition aux perturbateurs endocriniens

1.1 L'alimentation :

Un risque est possible si l'alimentation est essentiellement végétale de type soja (illustration 32). En effet, l'administration de phyto-œstrogène à des rates gestantes démontre une augmentation de la survenue d'hypospadias chez les rats nouveaux-nés (78). Manger « bio » pour les femmes enceintes peut permettre de prévenir la survenue d'hypospadias. Il est aussi préférable d'éviter les poissons gras d'élevage type saumon car leur masse adipeuse accumule facilement du mercure.

1.2 L'emballage plastique

Étant donné la présence de phtalates dans la plupart des plastiques, il est conseillé de consommer plutôt des eaux embouteillées exempt de phtalates, type Mont Roucou® , afin d'éviter tout risque de malformation du fœtus. (illustration 28)

1.3 Cosmétiques :

Il est préférable de privilégier les cosmétiques ne présentant pas de phtalates ou de bisphénol A (clairement explicité sur l'emballage).

De plus pendant la grossesse, il vaut mieux éviter des filtres solaires de type chimique.

En effet, les films chimiques de protection solaire sont constitués le plus souvent de dioxyde de titane, suspectés d'agir comme les perturbateurs endocriniens.

Chez des souris, l'oxyde de titane est capable d'induire des dommages au niveau des chromosomes et des ruptures des brins d'ADN, pouvant contribuer à augmenter les risques de développement d'un cancer. (92)

De plus, une autre étude a montré que la petite taille de ces films chimiques pouvait faciliter leur passage à travers les cellules de l'organisme puis vers la circulation sanguine et les organes internes. (93)

Une étude menée en 2004 sur des rats a montré que les filtres chimiques sont capables de mimer les hormones féminines, et d'augmenter le poids de l'utérus chez des rattes immatures (94).

1.4 Vêtements :

Une bonne habitude à prendre serait de laver avant de porter les vêtements achetés pour éliminer les saletés et résidus éventuels type plastique et polluants.

1.5 Ménage :

Utiliser des produits naturels pour le ménage et le nettoyage de la maison pendant la grossesse en particulier le vinaigre.

L'habitation doit également être bien aérée tous les jours pour éviter de respirer la poussière.

LA CLASSIFICATION DES PLASTIQUES

| SIGLE | NOM | UTILISATIONS | SÛR ? |
|---|---|---|--|
|  PET | Polyéthylène Terephthalate (PET) | Bouteilles d'eau, de boissons gazeuses, de jus de fruits, d'huile de cuisine... (transparent). Emballages jetables de toutes sortes, Sac de cuisson, barquette alimentaire, emballages de cosmétiques | Pas sûr Plusieurs études montrent le relargage de perturbateurs endocriniens dont le trioxyde d'antimoine |
|  PEHD | Polyéthylène haute densité ou High Density Polyethylene (HDPE) | Souvent utilisé pour les bouteilles de détergents, de jus de fruits, de lait (opaque), bouchons vissés, flacons pour cosmétiques, gels douches | Sûr d'après l'Institut national d'information en santé environnementale (Canada) et le Réseau environnement santé (France) |
|  PVC | Polychlorure de vinyle (PVC) | Peu utilisé dans les emballages alimentaires si ce n'est pour emballer le fromage et la viande. Surtout utilisé dans la fabrication de jouets, de tuyaux en plastique, de rideaux de douche | Pas sûr. Le PVC relargue des phtalates lorsqu'il est chauffé ou stocké en contact de corps gras. Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens |
|  PEBD | Polyéthylène basse densité ou Low Density Polyethylene (LDPE). | Sacs congélation, sacs poubelles, poches zipées alimentaires, films alimentaires, barquettes | Sûr d'après l'Institut national d'information en santé environnementale (Canada) et le Réseau environnement santé (France) |
|  PP | Polypropylène (PP) | Certaines tasses pour enfant, certaines gourdes souples réutilisables pour sportifs, récipients alimentaires réutilisables. Pots de yaourt, de margarine, de beurre, planches à découper en plastique | Sûr d'après l'Institut national d'information en santé environnementale (Canada) et le Réseau environnement santé (France) |
|  PS | Polystyrène (PS) | Barquettes alimentaires à emporter, barquettes de viandes et poisson, gobelets, couverts et verres en plastique jetables, pots de yaourts. Sous forme expansée, sert à l'emballage et à l'isolation. | Pas sûr Le polystyrène relargue du styrène, suspecté d'être cancérigène |
|  Autre | Autres | Cette catégorie comprend tous les types de plastique qui ne sont pas inclus dans les autres. Notamment le polycarbonate (PC) compose les biberons, les résines internes des boîtes de conserve, les bombonnes d'eau, les récipients pour micro-ondes mais aussi le petit électroménager | Pas sûr Le PC contient du bisphénol A qui est un perturbateur endocrinien |

Illustration 28: La classification des plastiques (natura-science.com, 2014)

2. En aval : suivi des soins après une opération

Il est normal que de la fièvre et des douleurs surviennent à la suite de l'opération. Dans ce cas, le paracétamol est suffisant pour les calmer.

Il sera nécessaire s'il y a des signes d'infections de veiller à une bonne prise des médicaments de type antibiotiques.

Le pansement est placé à la suite de l'opération et se décollera spontanément sous 24 heures sinon il faudra le retirer au bout de 2 jours. Il faudra effectuer des bains d'eau tiède 3 à 4 fois par jour.

Il est nécessaire de bien faire boire l'enfant afin d'éviter tout risque de constipation, et toute douleurs lors de la poussée pour éliminer les selles. S'il est assez âgé, la prise de fibre est recommandée.

Il est possible de voir un petit saignement, ce qui est normal mais il faut le surveiller. S'il est abondant, il faudra comprimer le pénis à l'aide d'une compresse et appeler le service

d'urologie.

L'endoprothèse permet de garder l'urètre ouvert pour garder une guérison optimale. Elle est maintenue par des points de suture et son retrait est effectué par des médecins ou des infirmiers une semaine voire 10 jours après l'intervention. Si elle tombe d'elle-même, il faudra rappeler le service d'urologie.

L'endoprothèse peut être remplacée par une sonde de Foley ou un cathéter sus-pubien selon la complexité de l'opération.

Des spasmes vésicaux peuvent survenir à cause de la présence du cathéter et provoquer une fuite d'urine ainsi qu'un inconfort. Il faudra utiliser des antispasmodiques ou appeler le service d'urologie s'ils deviennent insupportables.

En ce qui concerne les activités de l'enfant, il faudra éviter des activités rudes et privilégier des jeux calmes pour éviter les chocs au niveau du pénis. L'enfant devra aussi porter des vêtements amples et des couches pas trop serrées.

VII) Discussion et conclusion :

L'hypospadias, affection caractérisée par le fait que le méat urétral se retrouve anormalement sur la face inférieure de la verge, est une pathologie survenant assez fréquemment chez le nouveau-né. Son étiologie reste cependant encore inconnue.

Les perturbateurs endocriniens seraient mis en cause quant à leur impact sur la survenue de cette atteinte.

Le perturbateur endocrinien est défini comme étant « une substance ou un mélange de substances exogènes qui altèrent une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et entraîne, en conséquence, des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de sa progéniture ou de (sous-)populations ». Ils sont présents partout, à l'état naturel (phyto-œstrogènes) mais peuvent être d'origine synthétique (contraceptifs). Leurs effets sur l'embryon surviennent dès les premiers stades de son développement.

Ils agiraient au niveau hormonal *via* un mécanisme direct sur les récepteurs hormonaux (rôle agoniste ou antagoniste) et/ou indirect sur la production, le transport, la régulation et le métabolisme de l'hormone endogène. De plus, ils pourraient influencer sur le contrôle de l'expression des gènes par un mécanisme épigénétique.

Les malformations congénitales posent un réel problème surtout lorsqu'elles touchent les organes génitaux. On suspecte les perturbateurs endocriniens car ces malformations conduisent à une baisse de fertilité allant même jusqu'aux cancers.

La plupart des études soulignent bien un effet délétère mais l'implication de ces perturbateurs n'est pas significative, d'autant que ces études n'ont aussi été effectuées que sur des murins.

De plus, concernant les études sur l'Homme, la majorité font appel à un questionnaire ce qui crée le plus souvent des biais et des contradictions entre elles.

Cependant sachant que leurs effets se révèlent sur la durée d'exposition et qu'ils deviennent plus significatifs lorsque des perturbateurs endocriniens viennent se rajouter, il faudra par mesure de précaution minimiser leur usage, continuer d'informer la population quant à leurs effets potentiels.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas conclure avec certitude quant à l'impact direct des perturbateurs endocriniens sur la survenue d'hypospadias. Cependant, ce qui ressort de plusieurs travaux, c'est que les perturbateurs endocriniens restent un facteur parmi tant d'autres de la survenue de l'hypospadias. L'apparition de cette pathologie dépendra aussi de l'environnement de la mère et du fœtus, mais aussi des facteurs génétiques et des paramètres épigénétiques.

Il faudrait donc attendre des études conjointes et plus précises dans le futur pour pouvoir établir véritablement le lien (s'il y a) entre tous ces paramètres et bien sûr continuer de les étudier.

Un risque potentiel subsiste sur la survenue d'hypospadias à cause de la présence des perturbateurs endocriniens, il faudra néanmoins les éviter pendant la grossesse au travers de la nourriture (soja) ou des produits du quotidien (cosmétiques, ménagers etc.).

Annexes :

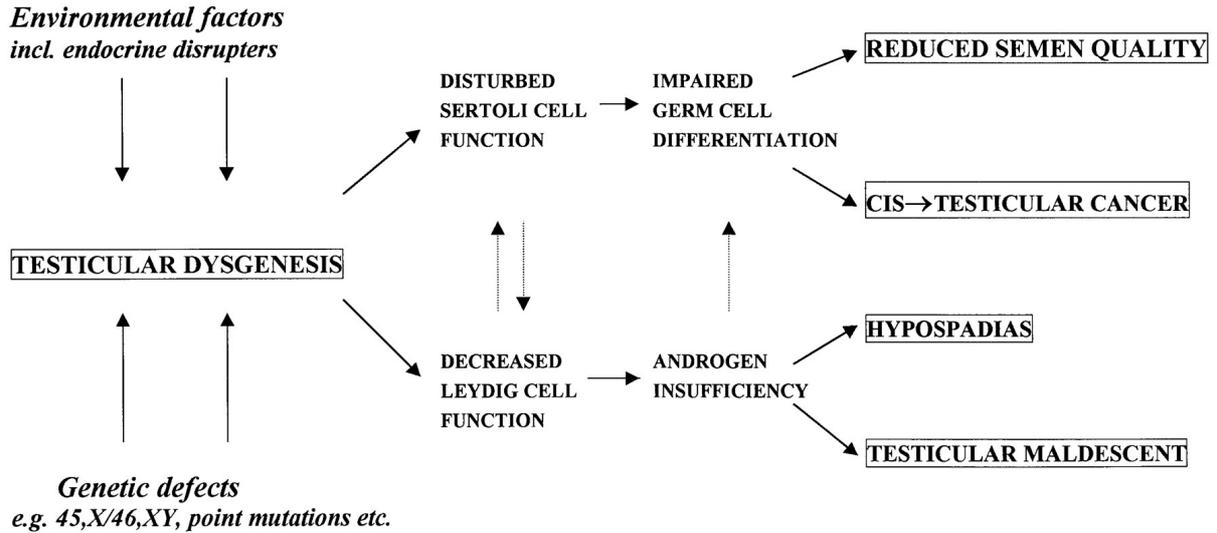


Illustration 29: Représentation schématique des liens pathogéniques entre les facteurs et les manifestations cliniques du syndrome de dysgénésie testiculaire (99)

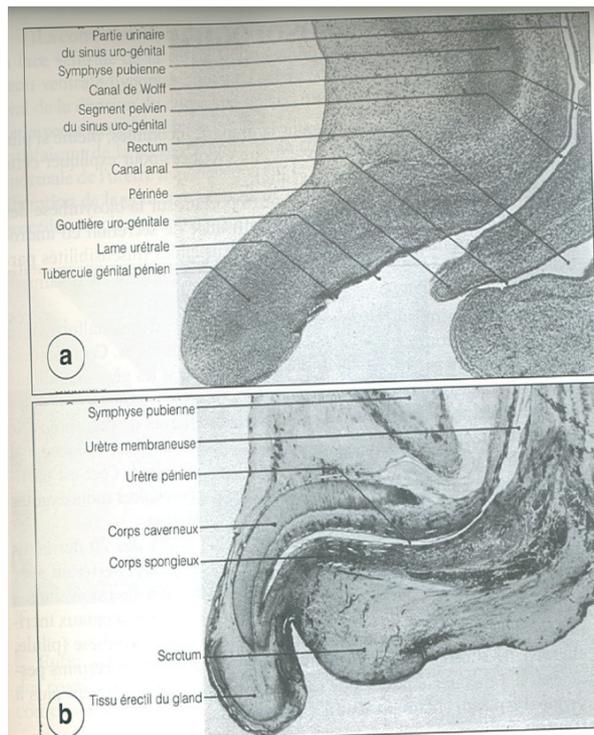


Illustration 30: l'urètre pénien à la 11e semaine de gestation [a], au 3e mois [b] (28)

- a: sinus uro génital à la 11e semaine de gestation ;
- b: urètre pénien au 3e mois de gestation

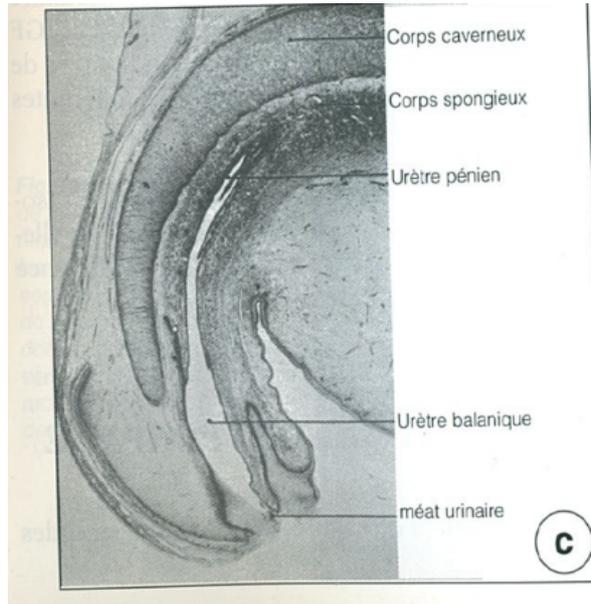


Illustration 31: L'urètre pénien au 4e mois [c]
(28)

c : urètre glanulaire au 4e mois de gestation

| Molécule | Plante source de la molécule | Références |
|--|---|---|
| Isoflavonoïdes Génistéine - dadzéine - biochanine A Formononétine - glycitéine 7 O-glucosides et 7 O-glucosides acylés de génistéine - dadzéine - biochanine A - formononétine - glycitéine 8C-glucoside dadzéine = puerarine | Soja et dérivés Haricot - pois - pois chiche - lentilles - arachide - orge - seigle - noix Trèfle rouge - kudzu - houblon Thé - iris Astragalus | Bénnetau-Pelissero 2001, Boué 2003, Coldham 2001, Cornwell 2004, Cos 2003, Davis 1999, Duncan 2003, Fletcher 2003, Hee-Yun 2003, Committee on Toxicity of Chemicals in Food 2003 Ibarreta 2001, Oerter-Klein 2003, Kurzer 1997, Mazur 1998, Moneam 1988, Ososki 2003, Price 1985, Tham 1998, Xiaou 2002, Toda 1998 |
| Isoflavanes - isoflavènes Glabridine Glabréne | Réglisse | Tamir 2000, Tamir 2001 |
| Flavonones Naringénine - 8-prénylnaringénine 6, (1-1) diméthylalyl naringénine Isoxanthohumol Liquiritigénine | Houblon Réglisse | Kitoska 1998, Miyamoto 1998, Milligan 1999, Nerya 2002, Nomura 2002 |
| Chalcones Isoiquiritigénine Xanthohumol | Réglisse Houblon | Maggiolini 2002, Milligan 2000 |
| Coumestanes Coumestrol 4-méthoxy coumestrol | Ailalita (luzerne) Pousses de soja (Vigna radiata) Trèfle Epinards | Cos, 2003, Cornwell 2004, Davis 1999, Kurzer 1997, Ososki 2003 |
| Lignanes Matairesinol Sécoisolaricétésinol Pinorésinol Synigarésinol Arctigénine Sésamine | Graines de lin - tournesol - seigle - sésame - céréales entières -courge - Fruits (cerises - pommes - poires) Légumes (carotte - fenouil - oignon - ail - céleri) Thé - café Sapin - pin - bouleau | Cornwell 2004, Cos 2003, Meagher 1996, Mellanen 1998, Orcheson 1998, Duncan 2003, Heinonen 2001, Ososki 1997, Slavin 1997, Tham 1998 Ibarreta 2001, Lampe 2003, Mazur 1998 |
| Oestrone | Noyau de datte Graine de grenade | Cos 2003, Ososki 2003, Miksicak 1993, Moneam 1988, Van Elswijk 2004 |
| Stibènes Rhaponticine Isorhaponticine Picéatanol | Rhubarbe Polygonum sp. | Cos 2003, Cornwell 2003, Gehm 1997, Kageura, 2001, Turner 1999, Klinge 2003, Matsuda 2001 |

Illustration 32: Tableau illustrant la présence des phyto-oestrogènes dans les végétaux (65)

| Age | Inhibine pg/ml Taux moyen | AMH Ng /ml | Testostéronemie Ng/dl (extreme) | Delta 4 Androstenedione Ng/dl | 17 OH P ng/dl |
|----------------------|---------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| 0 | 140 (87-243) | 6,8 (3,1-48) | 33,8 ± 9,5 | 86.7 ± 30 | 3050 |
| 1-8 jours | | 3 ^{ème} jour 22,4 (3,7-58) | 20 (15-45) | 35 (16-74) | 94 (62-144) |
| 1 ^{er} mois | | 26 (7,8-121) | 160 (80-330) | 32 (22-53) | 147 (129-174) |
| 1-2 mois | | 55 (11-174) | 190 (55-385) | 25(53-97) | 129 (24-206) |
| 3 mois | 361 (254-510) | 2-4 mois 61 (14-218) | | 2-4 mois 22 (4-67) | 2-4 mois 62 (9-188) |
| 6 mois | 330 (204-427) | 4-6 mois 115 (15-244) 6-8 mois 81 (18-289) | 115 (5-330) | | 38 (6-138) |
| 9 mois | 262 (126-501) | 8-10 mois 82 (20-307) | 7,5 (0-120) | | |
| 12 mois | 203 (94-383) | 60,8 (21-336) | 7,5 (0-120) | 7 (0-47) | 12.8 (3-76) |
| 15 mois | 166 (71-272) | 91,9 (9,9-444) | 5 (0-10) | 5 (0-10) | |
| 18 mois | 137 (96-245) | | 5 (0-10) | 5 (0-10) | |
| 2-4 ans | | 71 (7,4-373) | 5 (0-10) | 5 (0-10) | 15 (6-74) |
| 4-6 ans | 5-10 ans 64 (18-258) | 45 (5-264) | 5 (0-10) | | |
| P2 | 195 (62-338) | 7 (1,3-89) | | | |
| P3 | 163 (78-323) | | | | |

Illustration 33: Evolution des taux d'hormonaux selon l'âge

Bibliographie :

1. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 1999;107(4):297.
2. Godley ML, Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE. *Pediatric Urology. Pediatr Urol.* 2001;
3. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.* 2001;109(11):1175.
4. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):303.
5. Bergman JE, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJ, Addor M-C, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol.* 2015;33(12):2159–2167.
6. Baskin LS, Ebberts MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg.* 2006;41(3):463–472.
7. Shih EM, Graham JM. Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):453–463.
8. Fisch H, Golden RJ, Libersen GL, Hyun GS, Madsen P, New MI, et al. Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol.* 2001;165(3):934–936.
9. Hay S, Barbano H. Independent effects of maternal age and birth order on the incidence of selected congenital malformations. *Teratology.* 1972;6(3):271–279.
10. Aarskog D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med.* 1979;300(2):75–78.
11. Hussain N, Chaghtai A, Herndon CA, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. *Pediatrics.* 2002;109(3):473–478.
12. Edwards MJ. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1986;6(6):563–582.
13. Erickson JD. Risk factors for birth defects: Data from the Atlanta Birth Defects Case-Control Study. *Teratology.* 1991;43(1):41–51.
14. Martínez-Frías ML, Garcia Mazario MJ, Caldas CF, Conejero Gallego MP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. *Am J Med Genet.* 2001;98(2):201–203.
15. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and

- hypospadias. *J Urol*. 1999;161(5):1606–1609.
16. Neto RM, Castilla EE, Paz JE, Opitz JM. Hypospadias: an epidemiological study in Latin America. *Am J Med Genet*. 1981;10(1):5–19.
 17. Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia. *The Lancet*. 1985;325(8420):108.
 18. Sweet RA, Schrott HG, Kurland R, Culp OS. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. Dans: *Mayo Clinic Proceedings [En ligne]*. 1974 [cité le 25 nov 2016]. p. 52. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4855617>
 19. Mau G. Progestins during pregnancy and hypospadias. *Teratology*. 1981;24(3):285–287.
 20. Källén B, Winberg J. An epidemiological study of hypospadias in Sweden. *Acta Paediatr*. 1982;71(s293):1–21.
 21. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *The Lancet*. 2002;359(9312):1102–1107.
 22. Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia*. 1994;35(s4):S19–S28.
 23. Silver RI, Russell DW. 5 α -Reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias. *J Urol*. 1999;162(3):1142–1145.
 24. Wallace HM, Baumgartner L, Rich H. Congenital malformations and birth injuries in New York City. *Pediatrics*. 1953;12(5):525–535.
 25. Finley WH, Gustavson KH, Hall TM, Hurst DC, Barganier CM, Wiedmeyer JA. Birth defects surveillance: Jefferson County, Alabama, and Uppsala County, Sweden. *South Med J*. 1994;87(4):440–445.
 26. Lowry RB, Thunem NY, Silver M, Rao DC. Congenital anomalies in American Indians of British Columbia. *Genet Epidemiol*. 1986;3(6):455–467.
 27. Gallentine ML, Morey AF, Thompson IM. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment. *Urology*. 2001;57(4):788–790.
 28. Vaysse P, Moscovici J, rédacteurs. *Hypospadias*. Montpellier, France : Sauramps médical; 2003. 243 p.
 29. Larsen WJ. *Human embryology*. Churchill Livingstone; 2001.
 30. Garnier, delamare. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. 2000.
 31. Dodat H. *Hypospadias: manuel de chirurgie pédiatrique*. Collège Hospitalo-universitaire de Chirurgie Pédiatrique; 1998.
 32. Moreno-Garcia M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 2002;168(5):2170–2172.

33. Kalfa N, Philibert P, Sultan C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *Int J Androl.* juin 2009;32(3):187-97.
34. Audry G. Conséquences de l'hypospadias- les raisons et le moment de la correction. 2003;91-7.
35. Toppari J, Skakkebaek NE, others. Sexual differentiation and environmental endocrine disruptors. *Baillière's Clin Endocrinol Metab.* 1998;12(1):143–156.
36. Murakami R. Development of the os penis in genital tubercles cultured beneath the renal capsule of adult rats. *J Anat.* 1986;149:11.
37. Murakami R. Autoradiographic studies of the localisation of androgen-binding cells in the genital tubercles of fetal rats. *J Anat.* 1987;151:209.
38. Kurzrock EA, Baskin LS, Li Y, Cunha GR. Epithelial-mesenchymal interactions in development of the mouse fetal genital tubercle. *Cells Tissues Organs.* 1999;164(3):125–130.
39. Kurzrock EA, Jegatheesan P, Cunha GR, Baskin LS. Urethral development in the fetal rabbit and induction of hypospadias: a model for human development. *J Urol.* 2000;164(5):1786–1792.
40. Kurzrock EA, Baskin LS, Cunha GR. Ontogeny of the male urethra: theory of endodermal differentiation. *Differentiation.* 1999;64(2):115–122.
41. Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency*. *Endocr Rev.* 1993;14(5):577–593.
42. Clark RL, Antonello JM, Grossman SJ, Wise LD, Anderson C, Bagdon WJ, et al. External genitalia abnormalities in male rats exposed in utero to finasteride, a 5 α -reductase inhibitor. *Teratology.* 1990;42(1):91–100.
43. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol.* 2005;174(4):1573–1576.
44. Tian H, Russell DW. Expression and regulation of steroid 5 α -reductase in the genital tubercle of the fetal rat. *Dev Dyn.* 1997;209(1):117–126.
45. Ogino Y, Suzuki K, Haraguchi R, Satoh Y, Dolle P, Yamada G. External genitalia formation. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;948(1):13–31.
46. Chaline J. *Les horloges du vivant: un nouveau stade de la théorie de l'évolution?* Hachette Littératures; 1999.
47. Haraguchi R, Mo R, Hui C, Motoyama J, Makino S, Shiroishi T, et al. Unique functions of Sonic hedgehog signaling during external genitalia development. *Development.* 2001;128(21):4241–4250.
48. Perriton CL, Powles N, Chiang C, Maconochie MK, Cohn MJ. Sonic hedgehog signaling from the urethral epithelium controls external genital development. *Dev Biol.* 2002;247(1):26–46.

49. Morgan EA, Nguyen SB, Scott V, Stadler HS. Loss of Bmp7 and Fgf8 signaling in Hoxa13-mutant mice causes hypospadias. *Development*. 2003;130(14):3095–3109.
50. Delmas A, Rouvière H. Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Rouvière H. 1974;1.
51. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. *J Urol*. 2000;163(3):951–956.
52. Baskin LS, Erol A, Li YW, Cunha GR. Anatomical studies of hypospadias. *J Urol*. 1998;160(3):1108–1115.
53. Baskin LS. Fetal genital anatomy reconstructive implications. *J Urol*. 1999;162(2):527–529.
54. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van der Kraak G. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. World Health Organ Geneva Httphep Niehs Nih Govwho. 2005;
55. Nativelle-Serpentini C, Richard S, Séralini G-E, Sourdain P. Aromatase activity modulation by lindane and bisphenol-A in human placental JEG-3 and transfected kidney E293 cells. *Toxicol In Vitro*. 2003;17(4):413–422.
56. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, et al. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod*. 2000;15(2):366–372.
57. Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, et al. [Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006;34(10):978–984.
58. Vosges M. Effets neuroendocrines des perturbateurs endocriniens chez le poisson zèbre (*Danio rerio*): étude du système à GnRH., en ligne]. Tours; 2010 [cité le 25 nov 2016]. Disponible: <http://www.theses.fr/2010TOUR4035>
59. Bourc'his D, Dirheimer G, Delaveau P, Battin J, Michel F-B, Nezelof C, et al. Les bases de l'épigénétique. Discussion. *Bull Académie Natl Médecine*. 2010;194(2):271–285.
60. Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. *Arch Mal Prof Environ*. 2008;69(5):710–717.
61. Multigner L. Delayed effects of pesticides on human health. *Env Risques Sante*. 2005;4(1):21–34.
62. Kelce WR, Wilson EM. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol Med*. 1997;75(3):198–207.
63. Chen Zee E. Les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien et leurs conséquences sur les principaux marqueurs de la périnatalité : revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances, en ligne]. Université Pierre et Marie Curie Paris; 2012 [cité le 25 nov 2016]. Disponible: http://www.urps-med-idf.org/iso_upload/21_CHEN%20ZEE.pdf

64. Institut français pour la nutrition. Phyto-oestrogènes et santé : bénéfiques et inconvénients. 2011.
65. Afssa R. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation-Recommandations. Nancy ISBN. 2005;1-440.
66. Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER- α) and beta (ER- β) mRNA in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3509-3512.
67. Rousselle C. Evaluation du risque lié à l'utilisation des parabens dans les produits cosmétiques. *Lett L'Assaps.* 2005;
68. Expertise collective INSERM. reproduction et environnement synthèse. inserm; 2011.
69. Prusakiewicz JJ, Harville HM, Zhang Y, Ackermann C, Voorman RL. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology.* 2007;232(3):248-256.
70. Oishi S. Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol.* 2002;76(7):423-429.
71. Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol.* 2004;42(11):1845-1849.
72. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol.* 2004;24(1):5-13.
73. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina J-M, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect [En ligne].* 2007 [cité le 25 nov 2016]; Disponible: <http://www.repositoriosalud.es/handle/10668/570>
74. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol.* déc 2015;68(6):1023-30.
75. Shirangi A, Fritschi L, Holman CDJ, Bower C. Birth defects in offspring of female veterinarians. *J Occup Environ Med.* 2009;51(5):525-533.
76. Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, Kegley SE, Wolff C, Guo L, et al. Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. *Pediatrics.* 2013;peds-2013.
77. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU Int.* 2000;85(1):107-113.
78. Vilela MLB, Willingham E, Buckley J, Liu BC, Agras K, Shiroyanagi Y, et al. Endocrine Disruptors and Hypospadias: Role of Genistein and the Fungicide Vinclozolin. *Urology.* sept 2007;70(3):618-21.
79. Vottero A, Minari R, Viani I, Tassi F, Bonatti F, Neri TM, et al. Evidence for epigenetic

- abnormalities of the androgen receptor gene in foreskin from children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):E1953–E1962.
80. Mouriquand P, Mure PY. Chirurgie des hypospades. *Encycl Méd Chir Tech Chir-Urol.* 2003;41–340.
 81. Martin C, Viviand X, Potie F, Vialet R. Antibioprophylaxie en chirurgie. *MT Médecine Thérapeutique.* 1997;3:125–136.
 82. Oesterling JE, Gearhart JP, Jeffs RD. Urinary diversion in hypospadias surgery 1987. *Urology.* 1987;29(5):513–516.
 83. Whitaker RH, Dennis MJ. Silastic foam dressing in hypospadias surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 1987;69(2):59.
 84. Cilento BG, Stock JA, Kaplan GW. Pantaloon spica cast: an effective method for postoperative immobilization after free graft hypospadias repair. *J Urol.* 1997;157(5):1882–1883.
 85. Moscovici J, Galinier P, Le Mandat A. Hypospadias. Prise en charge chirurgicale. *Arch Pédiatrie.* 2009;16(6):954–955.
 86. Gittes RF, McLaughlin AP. Injection technique to induce penile erection. *Urology.* 1974;4(4):473–474.
 87. James NJ, De Sy WA, Oosterlinck W. Silicone foam elastomer: A significant improvement in postoperative penile dressing. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73(3):512.
 88. Dubois R, Pelizzo G, Nasser H, Valmalle AF, Dodat H. Les fistules de l'uretère après traitement chirurgical d'hypospadias. A propos d'une série de 74 cas. *Prog En Urol.* 1998;8(6):1029–1034.
 89. Lapointe SP, Claire N, Lortat-Jacob S, others. Early closure of fistula after hypospadias surgery using N-butyl cyanoacrylate: preliminary results. *J Urol.* 2002;168(4):1751–1753.
 90. Chalapathi G, Rao KLN, Chowdhary SK, Narasimhan KL, Samujh R, Mahajan JK. Testosterone therapy in microphallic hypospadias: topical or parenteral? *J Pediatr Surg.* 2003;38(2):221–223.
 91. Monfort G, Lucas C. Dehydrotestosterone penile stimulation in hypospadias surgery. *Eur Urol.* 1981;8(4):201–203.
 92. Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P, Schiestl RH. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Res.* 2009;69(22):8784–8789.
 93. Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicol Sci.* 2006;91(1):159–165.
 94. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters—an update.

Toxicology. 2004;205(1):113–122.

95. Boillot B, Teklali Y, Moog R, Droupy S. Les malformations congénitales du pénis. *Prog En Urol*. 2013;23(9):664–673.
96. Zahra DF. Hypospadias chez l'Enfant (A propos de 82 cas), en ligne]. Fes; 2009 [cité le 25 nov 2016]. Disponible: <http://toubkal.imist.ma/handle/123456789/8053>
97. Maurus V. Les parabens conservateurs controversés. Rennes 1; 2015.
98. Taya A. Hypospadias. 1996.
99. Skakkebaek N-E, Meyts ER, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Apmis*. 2001;109(S103):S22–S30.
100. Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *Bmj*. 2004;328(7437):447–451.

Sites internet (liens):

1. www.pediatricurologybook.com/hypospadias.html
2. fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/memoires/ase_igs/2009/parabens.pdf
alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2011/07/LS-IFN-143.pdf
3. <http://www.natura-sciences.com/sante/plastiques-toxicite-sante787.html>
4. http://www.dematice.org/ressources/PCEM2/Histologie/P2_histo_002/paper/document.pdf
5. <http://www.pediatric-surgery.org/hypospadias,91>: site de l' association inter-régionale de recherche en chirurgie pédiatrique
6. www.aboutkidshealth.ca/FR/HEALTHAZ/TESTSANDTREATMENTS/PROCEDURES/Pages/Hypospadias-Repair-Taking-Care-of-Your-Child-at-Home-After-the-Operation.aspx

Résumé :

L'hypospadias, affection caractérisée par le fait que le méat urétral se retrouve anormalement sur la face inférieure de la verge, est une pathologie survenant assez fréquemment chez le nouveau-né dont l'étiologie reste cependant encore inconnue.

On peut constater que sa prévalence n'a fait qu'augmenter dans la majorité des pays du monde entier.

Les perturbateurs endocriniens seraient mis en cause quant à leur impact sur la régulation normale des hormones. Ce sont des substances retrouvées partout dans l'environnement qu'elles soient naturelles (phyto-œstrogènes) ou synthétiques (bisphénol A). Elles auraient une action hormonale et génomique *via* un mécanisme épigénétique.

Plusieurs équipes scientifiques ont étudié leurs effets et leur implication dans la survenue de pathologies congénitales.

Le but de cette thèse a été d'inventorier les différents travaux réalisés sur la survenue d'hypospadias suite à une exposition à des perturbateurs endocriniens afin de déterminer s'ils sont ou non impliqués, ainsi que de décrire la pathologie elle-même et la chirurgie réparatrice mise en place.

Mots clés:

Hypospadias, perturbateurs endocriniens, syndrome de dysgénésie testiculaire, pesticides, grossesse, nouveau-né

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.