

REPUBLIQUE ALGERIEN DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Saad Dahlab Blida 1



Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de master en biologie
Spécialité de la physiologie de la reproduction animale

*Etude rétrospective de l'hypospadias chez les
enfants au centre d'Alger*

Représenté par :

Akri F.zohra

Baba Slimane Razika Roufaida

Devant le jury :

Président : Mlle.ZATRA

MCB

U-BLIDA 1

Examinatrice : Mme. BENAZOUZ

MCA

U-BLIDA 1

Promoteur : Mr.BESSAAD

MCA

U-BLIDA 1

Année : 2020/2021

Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A nos chers grands parents

Saka Mohamed, Baba Slimane Mohamed, Bou zouidja Zineb,

Akri Rabah, Bourameli Mohamed, Hazil Fatma

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments de tristesse et d'amour ...

On vous remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagés en famille ...

On vous remercie pour votre grand amour...

Vous nous manquez beaucoup...

On espère que vous serez fière de nous...on vous aime ...

Que votre âme repose en paix ...

Que vous m'avez donné. Pour votre disponibilité, vos encouragements, je vous serai toujours reconnaissant et je ne vous remercierai jamais assez.

A nos chers parents

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

A ma grande mère paternelle Medah Fatma

Que dieu vous protège.

A mon grand et unique Frère Dr. Akri M^d amine

Plus qu'un grand frère, tu es pour moi un petit père. Tes conseils, ton soutien tant moral que matériel ne m'ont jamais fait défaut. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance.

A ma grande et unique sœur Baba Slimane Zineb

Que dieu vous protège toutes et consolide les liens sacré qui nous unisse, malgré la distance qui nous sépare, je sens ta présence d'après tes encouragements, je te souhaite de la réussite dans votre parcours professionnel.

A mes frères Imad, Mohamed Baba Slimane

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite, de sérénité, je vous exprimé à travers mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes sœurs Aya, Asma Akri et Rania Malek Berime, chaima Bourameli

Merci d'avoir existé dans ma vie, vous êtes ma joie, je vous souhaite une vie plein d'amour, de succès et surtout du bonheur.

A nos familles

Fière d'être une de vous remercie pour votre soutien, que dieu vous bénisse.

Amira, Sara, Katia, Souhila, Houda, Salma, Rania, Sanaa, Imen

Les moments que j'ai vécus avec vous sont inoubliables

Fatma zohra Bourameli, Malika Oukara et Asma sahraoui

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour et l'affection que je vous porte. Vous êtes des rayons de soleil qui illumine ma vie, Je voudrais vous dire merci, pour votre bonne humeur quotidienne, pour votre soutien, vos encouragements et vos conseils qui m'ont toujours aidé, merci d'être à mes côtés qu'on j'en ai besoin, et sachez que moi aussi je serais toujours là pour vous, car tout simplement je vous aime. Que ce travail vous apporte l'estime et la gratitude que je porte à votre égard. Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie, bonheur, santé et grand succès.

Remerciements

A notre professeur, la présidente de juré

Mme.Zatra

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être la présidente des jurés.

Veillez accepter, chère professeur, dans de travail l'assurance de notre grande estime et notre profond respect.

A notre professeur, l'examinatrice de notre travail

Mme. Benazouz

C'est pour nous un grand plaisir et un honneur de vous voir siéger dans notre jury de mémoire.

Veillez accepter chère maître, l'expression de notre admiration et de nos sincères remerciements.

A notre professeur, le promoteur de notre travail

Mr.A .Bessaad

Nous avons eu le privilège de travailler avec vous. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A madame professeur H. Boussif

Merci d'avoir accepté de travailler avec nous sur ce sujet de mémoire, de nous avoir aidés dans cette réalisation, nous témoignons vos efforts bien que vous étiez malade, c'était un grand honneur de travailler avec vous.

Liste des figures :

- Figure 1:** Schéma montrant la localisation du gène SRY sur le chromosome Y. (7)**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 2:** Schéma montrant les différents gènes impliqués dans le processus de Différenciation sexuelle (8)**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 3:** schéma de la théorie du développement de l'urètre balanique (13)**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 4:** formation de l'urètre pénien et balanique (11).....**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 5:** schéma différentes classifications de l'hypospadias selon la localisation du méat (16).....**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 6:** classification de l'hypospadias selon la localisation du méat. (17) 29
- Figure 7:** prépuce en tablier (19) 30
- Figure 8:** couture de la verge (22)..... 30
- Figure 9:** Enlissement de la verge dans le scrotum 31
- Figure 10:** Transposition pénoscrotale.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 11 :** Ethiopathogénie de l'hypospadias (28).....**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 12:** Répartition des patients selon le type d'hypospadias....**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 13 :** patient présentant un hypospadias antérieur**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 14:** Répartition selon les différents facteurs de risque**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 15 :** la répartition des cas selon les circonstances de découverte**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 16:** répartitions selon l'âge**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 17:** répartition des cas d'hypospadias selon la déclaration à la naissance**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 18 :** anomalies des OGE..... 48
- Figure 19 :** prépuce en tablier 49
- Figure 20 :** la répartition des cas selon la position testiculaire**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 21 :** un patient d'hypospadias postérieur associé à une ectopie testiculaire**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 22 :** la répartition des cas d'hypospadias selon le caryotype**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 23 :** la répartition des malformations associées.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 24:** répartition des patients diagnostiqués selon les bilans hormonaux**Erreur ! Signet non défini.**
-

Liste des tableaux

- Tableau 1:** Différentes hormones impliquées dans le processus de différenciation sexuelle.**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau 2 :** chronologie de la différenciation du tractus génital(9).**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau 3 :** quelques syndromes comprenant un hypospadias(29) **Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau 4:** Examens biologiques complémentaires demandés selon l'âge de consultation.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau 5:** la répartition des cas selon le type de malformation associé.....48
-

Liste d'abréviation

17 β HSD : 17 β -Hydroxystéroïdedéshydrogénases.

17-OHP : 17 hydroxy progestérone.

ACTH : hormone adrénocorticotrope.

ADS : anomalies de différenciation sexuelle

AMH : hormone antimüllérien.

AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

ARx: Aristaless Related Homeobox.

ATCD: antécédent.

ATR_x : alpha thalassemia /mental retardation syndrome X-linked.

CCI : consultation de la chirurgie infantile.

CHU : center d'hospitalisation universitaire.

DAX1: dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gène 1.

DHCR : déhydrocholestérol réductase.

DHCR7 : 7-déhydrocholestérol réductase.

DHEA: Déhydroépiandrostérone.

DHT: dihydrotestostérone.

DSD: disorder of sex development.

Fgf: Fibroblast growth factors.

Fish: hybridation de fluorescence in situ

FSH: follicle-stimulating hormone.

HCG: hormone chorionique gonadotrope humaine.

HCS: hyperplasie surrénalienne congénitale.

HPA: hypospadias antérieur.

HPM: hypospadias moyen.

HPP: hypospadias postérieur.

HSD3 β 2: hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 2.

INLSL3 : Insulin-like 3.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

KD: kilo Dalton.

LH: luteinizing hormone.

LHRH: hormone de libération de la lutéinostimuline .

SDHA : Sulfate de dihydrosténedione.

SF1: Splicing factor 1.

Shh: sonic hedgehog.

SLO : le syndrome de Smith-Lemli-Opitz.

SOX9: SRY-box 9.

SRD5A2: 3-oxo-5 α -steroid 4-dehydrogenase 2.

T: testosterone.

WAGR: Wilms' tumor, aniridia, genital abnormalities, growth and mental retardation.

WT1: Wilms' tumor protein 1.

β HSD : bêta hydroxystéroïde déshydrogénase.

β -hCG: beta human chorionic gonadotropin.

Table de matière

| | |
|--|------------------------------------|
| Résumé | 63 |
| Abstract..... | Erreur ! Signet non défini. |
| ملخص..... | Erreur ! Signet non défini. |
| Introduction | Erreur ! Signet non défini. |
| Revue bibliographique..... | 18 |
| Les stades du développement embryonnaire | |
| Différenciation sexuelle masculine : | |
| HYPOSPADIAS..... | Erreur ! Signet non défini. |
| A. Définition | |
| B. Anatomie et classification | |
| C. Les malformations de la verge : | |
| 1. Les facteurs génétiques : | |
| 2. Facteurs environnementaux : | |
| E. Facteurs de risque : | |
| F. Anomalies associées : | |
| G. La prise en charge de l'hypospadias : | |
| Patient et méthode | Erreur ! Signet non défini. |
| Patient | |
| Résultats et discussion..... | Erreur ! Signet non défini. |
| Résultats..... | |
| Discussion..... | |
| Conclusion..... | Erreur ! Signet non défini. |
| Références | Erreur ! Signet non défini. |

Resume :

L'hypospadias est une malformation congénitale correspondant à un abouchement ectopique du méat urétral au niveau de la face ventrale de la verge. Cette anomalie peut s'accompagner d'une coude de la verge, d'une sténose du méat ectopique, d'un prépuce incomplet... Pour définir sa gravité, notre étude porte sur 64 cas d'hypospadias colligés au sein des services de chirurgie infantile des deux centres hospitalo-universitaires : Beni Messous et Mustafa Bacha sur une période de 3 mois allant de 21 Avril 2021 au 07 juillet 2021.

Afin de mieux déterminer la gravité de cette anomalie notre étude rétrospective qui est basée sur des données anamnestiques et cliniques en extrayant les causes étiologiques de l'hypospadias.

La répartition de l'hypospadias selon le type anatomique a montré une prédominance de la forme antérieure (51%), moyenne (5%), postérieure (44%), et seulement 3 cas présentaient un hypospadias dans la famille (4%). Les anomalies associées étaient avec un pourcentage élevé chez les HPP : coude de la verge (100%), micropénis (21%), cryptorchidie bilatérale (46%). Tous les cas d'hypospadias postérieur ont fait de caryotype et de bilan hormonal au contraire des autres types.

La prise en charge de l'hypospadias doit être précoce et par une équipe multidisciplinaire afin de mieux traiter les patients que ce soit un traitement hormonal ou chirurgicale et pour éviter toute trouble psychologique.

Mots clés : hypospadias, hypospadias postérieure, hypospadias antérieure, hypospadias moyen, anomalie, coude de la verge, caryotype.

Abstract:

Hypospadias is a congenital malformation corresponding to ectopic access to the urethral meatus at the level of the ventral aspect of the penis. An elbow of the penis, a stenosis of the ectopic meatus, can accompany this anomaly an incomplete foreskin... , to define this seriousness, our study relates to 64 cases of hypospadias collected within the surgical departments. Child of the two-university hospital centers: Beni Messous and Mustafa Bacha over a period of 3 months from April 21, 2021 to July 07, 2021.

In order to better determine the severity of this anomaly, our retrospective study which is based on anamnestic and clinical data by extracting the etiological causes of hypospadias.

The distribution of hypospadias according to anatomical type showed a predominance of the anterior (51%), medium (5%), posterior (44%), and only 3 cases presented with hypospadias in the family (4%). The associated anomalies were with a high percentage in PPH: elbow of the penis (100%), micropenis (21%) and bilateral cryptorchidism (46%). All cases of posterior hypospadias had a karyotype and hormonal assessment unlike the other types.

The management of hypospadias must be early and by a multidisciplinary team in order to better treat patients whether it be hormonal or surgical treatment and to avoid any psychological disorder.

Key words: hypospadias, posterior hypospadias, anterior hypospadias, moderate hypospadias, elbow of the penis, anomaly, karyotype.

ملخص:

الإحليل التحتي هو تشوه خلقي يتوافق مع الوضع المنتبذ لفتحة الإحليل على مستوى الجانب البطني للقضيبي. يمكن أن يصاحب هذا الشذوذ كوع في القضيبي، وتضيق في الفتحة المنتبذة، وقلبة غير مكتملة...، لتحديد هذه الخطورة، تتعلق دراستنا بـ 64 حالة من حالات الإحليل التحتي التي تم جمعها داخل أقسام الجراحة: بني مسوس ومصطفى باشا على مدى 3 أشهر من 21 أبريل 2021 إلى 7 يوليو 2021.

من أجل تحديد شدة هذا الشذوذ بشكل أفضل، فإن دراستنا بأثر رجعي والتي تستند إلى بيانات سريرية وبيانات سريرية عن طريق استخراج الأسباب المسببة للإحليل التحتي.

أظهر توزيع المبال التحتاني حسب النوع التشريحي غلبة للمبال التحتي الأمامي (51%)، المتوسط (5%)، الخلفي (44%)، و3 حالات فقط مصحوبة بإحليل تحتي في الأسرة (4%). كانت الحالات الشاذة المصاحبة لها نسبة عالية في النزف التالي للوضع: مرفق القضيبي (100%)، القضيبي الصغير (21%)، الخصية الثنائية (46%). جميع حالات المبال التحتاني الخلفي لها نمط نووي وتقييم هرموني على عكس الأنواع الأخرى.

يجب أن تكون إدارة المبال التحتاني ميكراً وبواسطة فريق متعدد التخصصات من أجل علاج المرضى بشكل أفضل سواء كان علاجاً هرمونياً أو جراحياً ولتجنب أي اضطراب نفسي.

الكلمات المفتاحية: مبال تحتاني، إحليل تحتي الخلفي، إحليل تحتي أمامي، إحليل تحتي معتدل، شذوذ، كوع القضيبي، النمط النووي.

Introduction

Le développement embryonnaire est une étape clé dans la vie d'un individu, il permet la mise en place d'un individu pluricellulaire, organisé, fonctionnel à partir d'une seule cellule, l'œuf fécondé, issu de la fusion entre deux gamètes. (1) La période embryonnaire correspond à la mise en place du plan d'organisation et sa traduction en organes globalement fonctionnels. (1)

Le développement de l'appareil génital reste identique dans les deux sexes jusqu'à la 8ème semaine du développement. A ce stade indifférencié, il est constitué de trois parties : les glandes génitales, les voies génitales et l'ébauche des organes génitaux externes. A partir de la 8ème semaine, l'ensemble de ces structures uro-génitales évoluent différemment selon le sexe. Ces transformations morphologiques dépendent de facteurs génétiques, de mécanismes d'induction intercellulaires et de facteurs hormonaux. (2)

Un dérèglement de ces derniers provoque des malformations telles que l'hypospadias, qui est le centre d'intérêt dans notre étude. L'hypospadias est l'une des plus fréquentes anomalies génitales (d'environ 1 hypospadias sur 300 naissances masculines et 1 sur 100 dans les familles ou existe déjà un enfant porteur de l'anomalie (4)) et sa prévalence est en augmentation depuis ces dernières décennies. Il correspond à une anomalie de la position du méat urétral sur la face ventrale de la verge chez les sujets de sexe masculin. (5)

L'Etiologie de cette malformation reste encore inconnue même si un certain nombre de travaux impliquent des désordres hormonaux, génétiques et vasculaires.

La topographie de l'hypospadias fait apparaître une immense majorité des formes antérieures ou mineures souvent isolées ; ou parfois des formes sévères (postérieurs) qui est associé à d'autres anomalies du développement sexuel masculin. (6)

L'objectif de notre travail, est de réaliser, à travers une étude rétrospective une mise en évidence des différents types anatomiques d'hypospadias chez des patients venant consulter au niveau du service CCI des CHU, Mustafa Bacha et Beni Messouss, afin de déterminer les différentes formes d'éthiopathogénité d'hypospadias dans ces services, les anomalies associées, ainsi que les différents facteurs de risque influençant cette malformation.

Nous avons travaillé sur les dossiers d'une série de 64 cas d'hypospadias durant 3 mois, 35 cas au niveau du CHU Béni Messouss et 29 au niveau du CHU Mustapha Bacha.

Revue bibliographique

Pour apprécier la complexité des malformations congénitales, le clinicien doit connaître les différents processus de développement embryonnaire et les facteurs qui règlent la différenciation sexuelle, ainsi il pourra comprendre les raisons pour lesquelles apparaissent ces anomalies de développement sexuel. (6)

Chez les mammifères, le développement de l'appareil génital est caractérisé quel que soit le sexe, par un stade indifférencié, bi-potentiel (Jusqu'à l'âge de six semaines, l'embryon humain possède deux gonades indifférenciées bi-potentiels), qui, en fonction de certains critères (génétiques et hormonaux) évolue dans le sens masculin ou féminin pour fixer le phénotype de l'individu. (6)

Au cours de cette organogenèse, l'appareil génital d'une part, et l'appareil urinaire d'autre part, contractent des rapports étroits, ce qui explique la fréquence des malformations associées. (3)

I. Les stades du développement embryonnaire

Il est nécessaire de comprendre la différenciation sexuelle embryonnaire qui conduit à la mise en place de l'appareil uro-génital chez les humains, plus particulièrement de type masculin ; pour la prise en charge de l'hypospadias.

A. Différenciation sexuelle masculine :

1. Testicules :

Si l'embryon est génétiquement masculin (XY), l'effet testiculo-déterminant du chromosome Y dû à l'expression du gène SRY, entraîne la différenciation testiculaire en provoquant l'apparition autour des cellules germinales de cordons épithéliaux (ébauches des futurs tubes séminifères). Les cellules germinales se retrouvent ainsi à l'intérieur des cordons séminifères, enchâssées dans les cellules de Sertoli qui les isolent du milieu extérieur. A ce stade, les cellules germinales se divisent activement, sans entrer en méiose. Entre les cordons séminifères, des cellules mésenchymateuses se différencient en cellules interstitielles de Leydig responsables de la synthèse des stéroïdes gonadiques qui permettra la différenciation. (7)

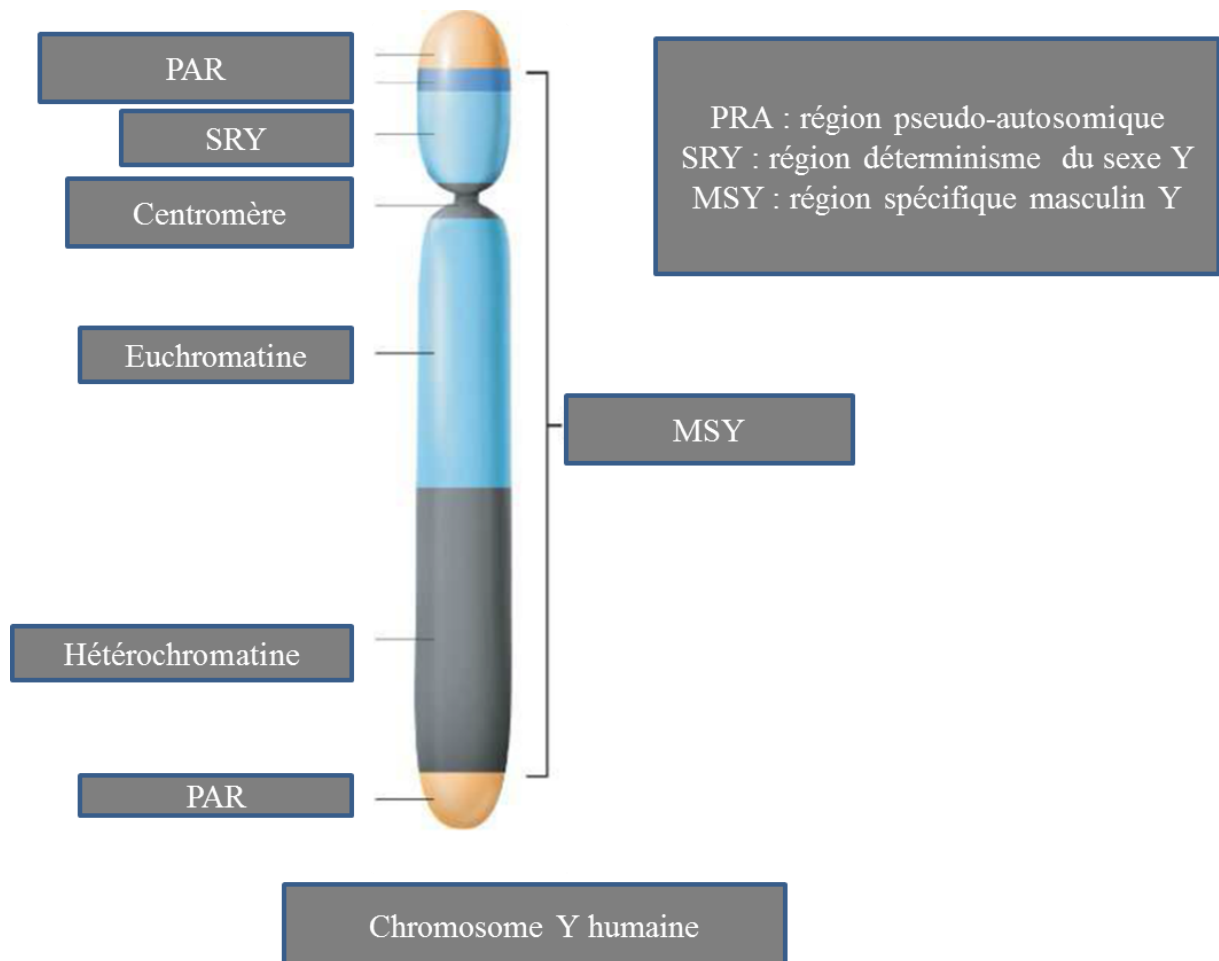


Figure 1: Schéma montrant la localisation du gène SRY sur le chromosome Y. (7)

En ce qui concerne sa cible, Il semble que SRY agit sur un seul gène, SOX9, qui entraîne alors la formation des cellules de Sertoli, et par conséquent la différenciation des testicules.

La différenciation sexuelle est soumise à une «cascade d'activation génétique» où nombreux autres facteurs interviennent : (8)

Le gène SF1 (chromosome9) exprimé dans l'ébauche des gonades des deux sexes.

Dans les cellules de Sertoli, SF-1 active l'expression de l'AMH à 7 semaines de gestation, ce qui conduit à la régression des structures de Müller chez le fœtus mâle en développement.

Alors que dans les cellules Leydig, SF-1 active l'expression du système enzymatique stéroïdogène à 8 semaines de gestation, ce qui engendre l'androgénisation des organes génitaux externes.

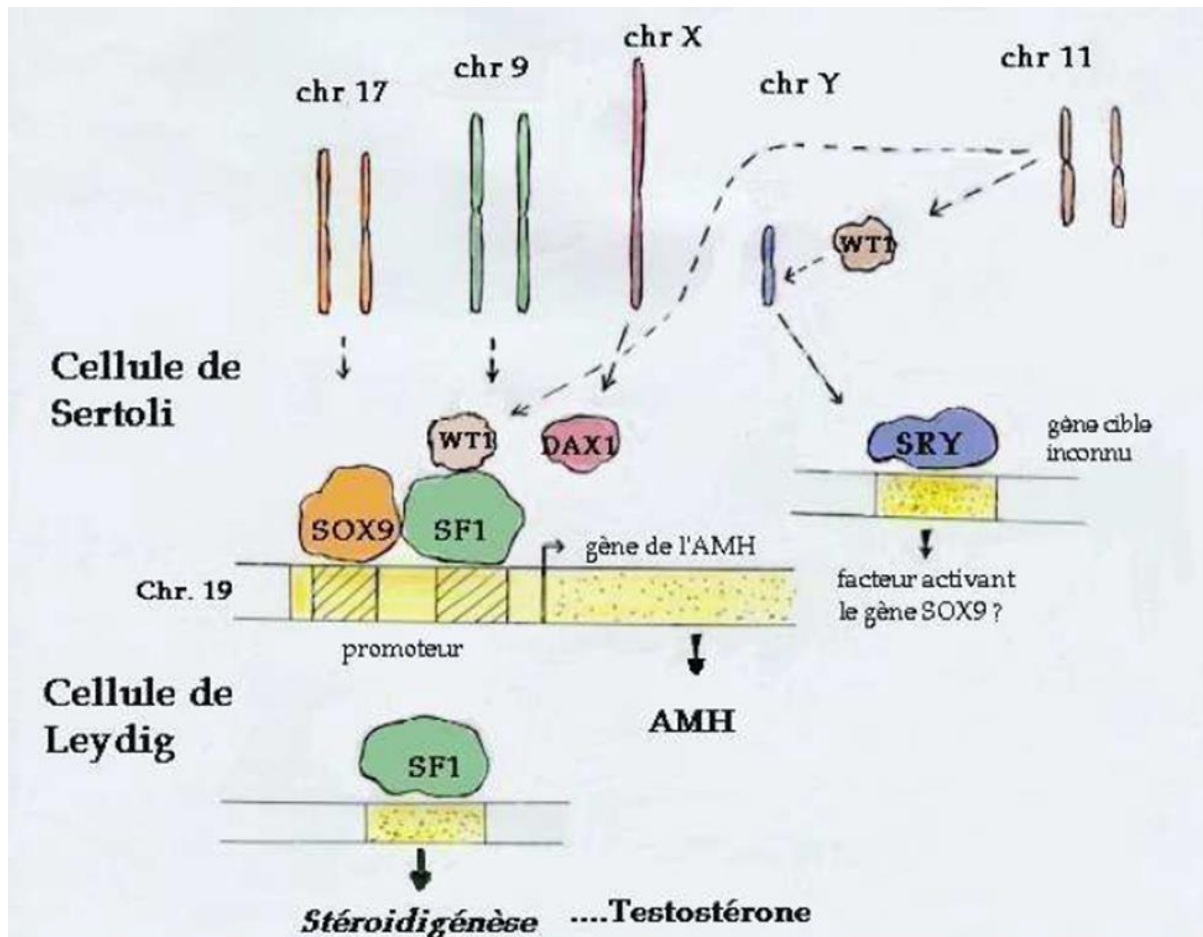


Figure 2: Schéma montrant les différents gènes impliqués dans le processus de Différenciation sexuelle (8)

- **Le gène de l'AMH (chromosome 19)**, exprimé dans les cellules de Sertoli et code pour une protéine de 140 Kd. Il est responsable de la régression des canaux de Müller. Son expression dépend de l'action conjuguée de plusieurs gènes (SF1, SOX9 et DAX1).
- **Le gène SOX9 (chromosome 17)**, exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes et dans les cellules de Sertoli, joue un rôle dans l'activation du gène de l'AMH.
- **Le gène DAX1 (chromosome X)**, exprimé dans les crêtes génitales, inhibe l'activité de SF1 et l'expression de SRY qui entraîne l'inversion du sexe.
- **Le gène WT1 (chromosome 11)** est exprimé dans les crêtes urogénitales, les cellules du mésonéphros, les cellules de Sertoli du testicule et dans les cellules de la granulosa de l'ovaire. Ce gène est indispensable à la morphogénèse du système urinaire et génital, c'est un régulateur de la transcription du SRY.

Les facteurs hormonaux responsables à la détermination de la gonade en testicule, la différenciation sexuelle masculine est sous la dépendance de la production et de l'action des hormones androgènes d'origine gonadiques. (8)

L'embryon est au stade indifférencié jusqu'à la 7^{ème} semaine (le fœtus a les 2 types d'organes génitaux internes féminins et masculins (les canaux de Müller et les canaux de Wolff) quel que soit le sexe).

Le tableau ci-dessous représente les différentes actions des hormones qui sont impliquées dans le processus de différenciation sexuelle.

Tableau1: Différentes hormones impliquées dans le processus de différenciation sexuelle. (8)

| hormone | Nature chimique | Cellules sécrétrices | Cellules cibles | Actions |
|-------------------|---|--|---|---|
| AMH | Glycoprotéine | Cellules de Sertoli | Cellules des canaux de Müller. | -Régression des canaux de Müller. |
| DHT | Stéroïde androgène | Conversion de la testostérone en DHT par la 5 alpha-réductase | Cellules sexuelles et cellules des voies génitales. | -Masculinisation des organes génitaux externes. |
| Testostérone | Stéroïde androgène (dérivée du cholestérol) | Cellules de Leydig | Cellules Sertoli | -Différenciation des conduits de Wolff en épидидyme, canal déférent et vésicules séminales. -Transformation des bourrelets génitaux en scrotum et le tubercule génital en pénis. |
| | | Cellules thécales des follicules | Cellules folliculaires | |
| Œstrogènes | Stéroïdes œstrogènes (dérivée du cholestérol) | Cellules de Sertoli | -Cellules des gonades et des voies génitales. -Très nombreuses cellules de l'organisme. | -Différenciation des canaux de Müller en oviducte, utérus et col utérin. -Développement des caractères sexuels secondaires chez la femme. |
| | | -Cellules folliculaires. -Cellules placentaires et folliculaires maternelles. | | |
| Prostaglandine D2 | -Famille des prostaglandines, dérivées d'acides gras polyinsaturés (ostaglandines). | -Enzyme prostaglandine D synthase. -Cellule de Sertoli. | Cellules de Sertoli | -Différenciation des cellules de Sertoli. -Activation de l'expression du gène Sox9. |
| INSL3 | Hormone peptidique | Cellules de Leydig | -Cellules de Leydig. -Cellules de la thèque interne des follicules Ovariens. -Le gubernaculum testis. | -Descente des testicules vers le scrotum. -Stimulation de la stéroïdogénèse via l'activation de la voie de l'AMPC. |

Le tableau ci-dessous représente les différentes étapes de développements du tractus génital.

Tableau 2 : chronologie de la différenciation du tractus génital(9).

| Principales étapes Foetus mâles (M) et femelles (F) | Âge du foetus murin en jours post coïtum (jpc) | Âge du foetus humain en semaine post conception (sem) |
|--|--|---|
| Régression des canaux de Müller | 14 jpc | 8 sem |
| Masculinisation des organes génitaux externes, distance anogénitale augmentée (M) | 16 jpc | 9 à 10 sem |
| Vésicules séminales (M) | 16 jpc | 10 sem |
| Bourgeons prostatiques (M) | 17 jpc | 10 sem |
| Régression des canaux de Wolff (F) | 15 jpc | 10 sem |
| Fin de la migration testiculaire (M) | 18 jpc | |
| intra-abdominale | | 12 sem |
| intra-scrotale | | 28 sem |

2. Formation de l'urètre pénien et balanique :

Au cours des mécanismes de différenciation sexuelle, l'activation des gènes SRY et SOX9 aboutit à la formation des cellules de Sertoli productrices d'AMH qui stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. La testostérone agit via la Di-Hydro-Testostérone directement sur le tubercule génital en stimulant sa croissance. La croissance du tubercule génital aboutit au développement de la verge. (10)

Au cours du 3ème mois de développement La membrane uro-génitale et les replis génitaux s'étirent dans un axe proximal – distal au sein du tubercule génital avant de se tubuliser et de fusionner jusqu'au sillon balano-préputial pour former l'urètre pénien. (10)

L'urètre balanique se forme quant à lui au cours du 4ème mois de développement.

Deux hypothèses ont été développées pour expliquer la formation de l'urètre balanique :

Une première voulait que l'urètre balanique soit d'origine ectodermique et qu'une invagination épithéliale au sein du gland était à l'origine de cette portion d'urètre. Les travaux d'immunohistochimie de Baskin ont montré que l'urètre est d'origine endodermique sur toute sa longueur, de la base à l'apex. La plaque urétrale continue sa croissance dans le tubercule génital et se tubulise jusqu'au niveau de l'apex du gland où elle se différencie en épithélium stratifié. (11,12)

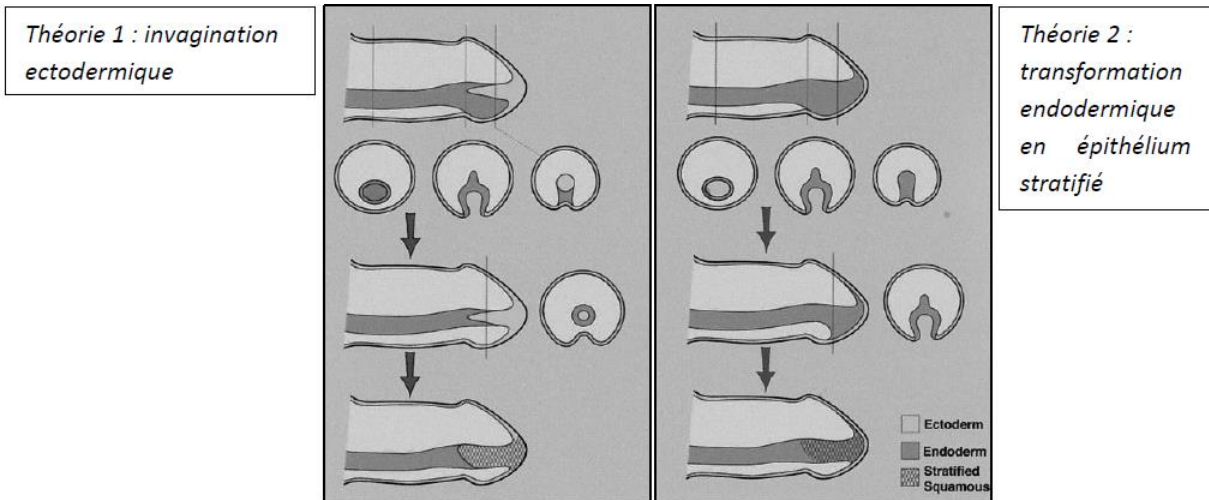


Figure 3: schéma de la théorie du développement de l'urètre balanique (13)

L'expression de gène permettant la croissance du tubercule génital est sous l'influence des facteurs de croissances telles que Fgf exprimé au niveau de l'extrémité distale de la plaque urétrale qui joue un rôle majeur dans le développement de la verge.

Le développement embryonnaire harmonieux est sous la coordination des gènes architectes. Le gène Shh est également exprimé au niveau de l'extrémité distale de la plaque urétrale où les interactions entre l'épithélium de la plaque urétrale et le mésenchyme du tubercule génital sont responsables de la croissance du tubercule génital. (14)

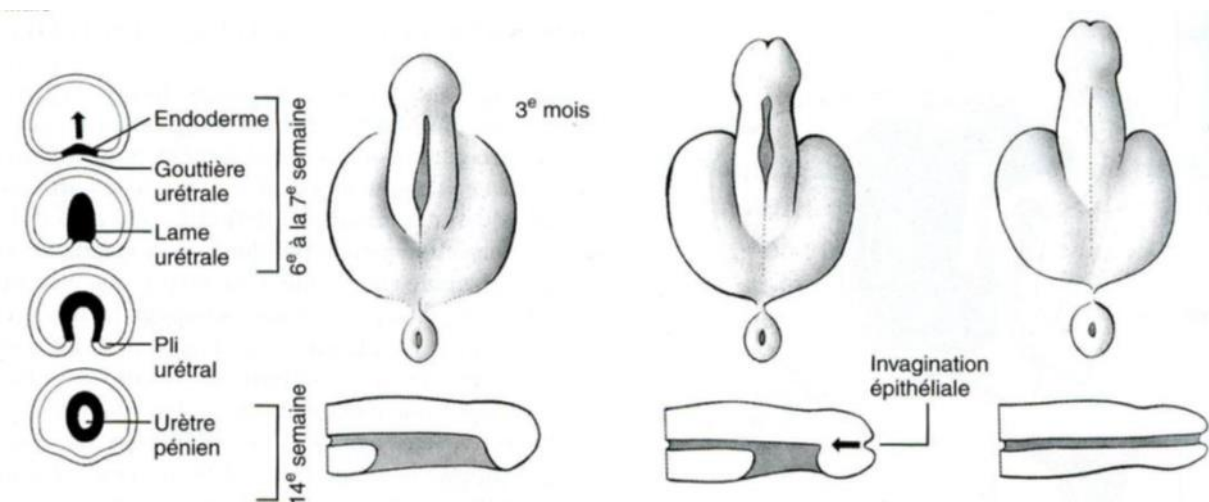


Figure 4: formation de l'urètre pénien et balanique (11)

3. Formation des corps érectiles et des bourses :

La formation du corps spongieux et des corps caverneux au sein du tubercule génital correspond à des mécanismes de différenciation cellulaire au cours des 8ème – 10ème

semaines de développement. Les bourrelets génitaux quant à eux donneront les bourrelets labio-scrotaux, futur scrotum. (14)

4. Formation du prépuce :

Le prépuce possède une origine ectodermique. Son développement s'effectue durant le 2ème mois par la croissance de replis préputiaux en parallèle de la croissance du tubercule génital. Après la fin de la tubulisation de la gouttière urétrale, le prépuce fusionne sur la face ventrale de la verge entre le 3ème et le 4ème mois de développement. (14)

5. Développement de la verge

Le pénis résulte d'un allongement important du tubercule génital intervenant au 3ème mois qui entraîne un étirement de la fente uro-génitale et un rapprochement des replis génitaux formant une gouttière ouverte à la face inférieure du pénis. (2)

HYPOSPADIAS

I. Définition :

L'hypospadias est une anomalie congénitale dans laquelle l'orifice urétral n'est pas correctement positionné à l'extrémité du pénis. Où le méat urétral s'abouche de manière ectopique sur la face ventrale du pénis. Associé à ce méat urétral ectopique, il peut être retrouvé une coudure ventrale de verge et une anomalie de la peau préputiale c'est la deuxième maladie congénitale la plus fréquente chez les garçons après la cryptorchidie et la malformation du pénis la plus fréquente. (15)

II. Anatomie et classification :

La sévérité de l'atteinte est classiquement définie en fonction de la position du méat urétral sur la verge mais doit tenir compte de la division du corps spongieux, surtout pour la reconstruction chirurgicale. (16)

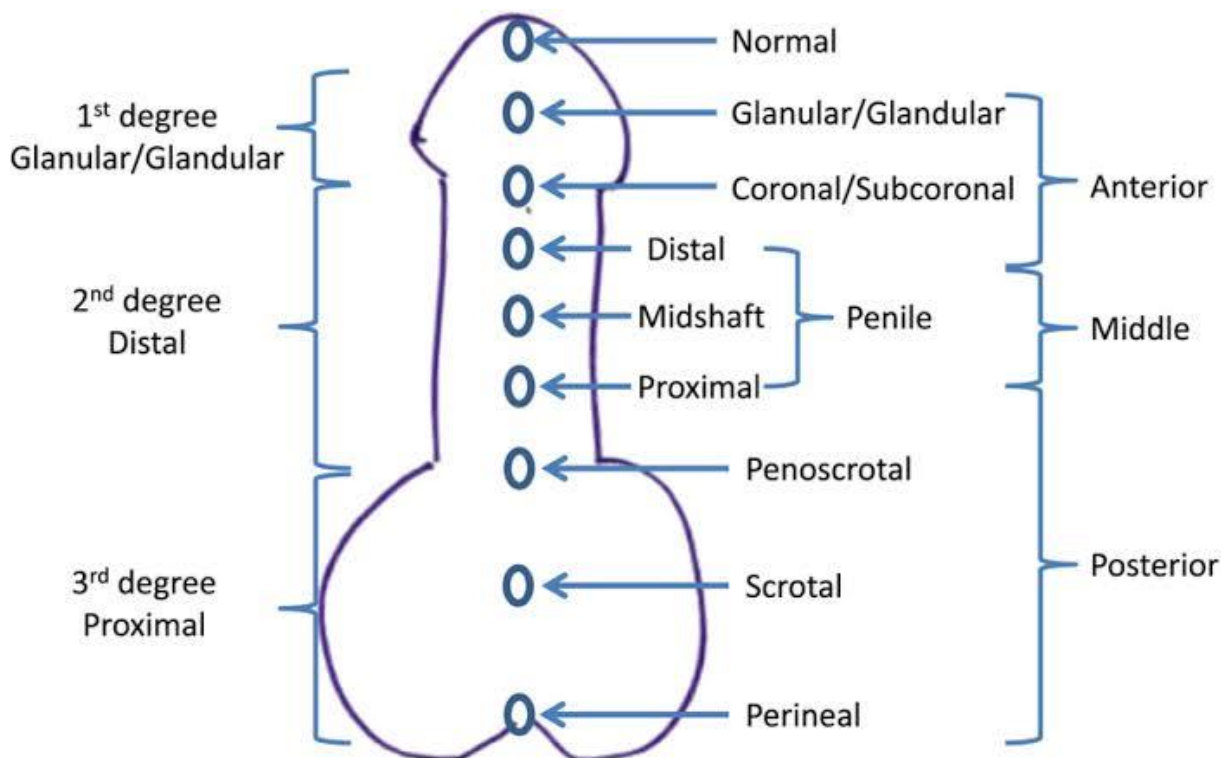


Figure 5: schéma différentes classifications de l'hypospadias selon la localisation du méat (16)

On peut ainsi distinguer trois types d'hypospadias : (2)

Les hypospadias antérieurs les plus fréquents, regroupant les formes glandulaires, balaniques ou rétro-balaniques. Ces formes sont associées fréquemment à une courbure de verge, mais qui reste minime (souvent limitée à une bascule antérieure du gland), et s'accompagnant de l'absence du prépuce sur la face antérieure de la verge. De plus, ces hypospadias sont dits isolés, car ils ne sont pas associés ni à un micropénis, ni à une hypoplasie de corps caverneux (éventuellement un peu courbé, mais avec un bon développement), ni à une anomalie de la migration testiculaire.

Les hypospadias moyens pour lesquels le méat est situé sur le corps du pénis, qui s'accompagnent régulièrement d'un coude plus marqué.

Les hypospadias postérieur, ou des hypospadias d'origine génétique la malformation porte sur la totalité de la gouttière urétrale et la verge est très déformée. Lorsqu'il existe une malformation de l'urètre, l'incurvation temporaire de la verge peut être tutellisée en raison de la croissance anormale des structures de sa face inférieure, ce qui entraîne un coude maintenu par la fibrose résultant de la persistance d'une lame mésenchymateuse correspondant au corps spongieux non développé.

Ainsi les hypospadias postérieur entre dans la classification des anomalies de la différenciation sexuelle (ADS) comme la dysgénésie gonadique XY, l'anomalie du récepteur aux androgènes ou le déficit en 5 α réductase.

Ils comprennent les formes suivantes : (6)

- Péniennes postérieures : le méat est situé entre le tiers moyen et la base de la verge
- Péno-scrotales : le méat à la base de la verge en avant du scrotum
- Scrotales : le méat s'ouvre dans le scrotum ou entre le bourrelet Génitaux
- Périnéales : le méat se localise en arrière du scrotum en arrière des bourrelets génitaux

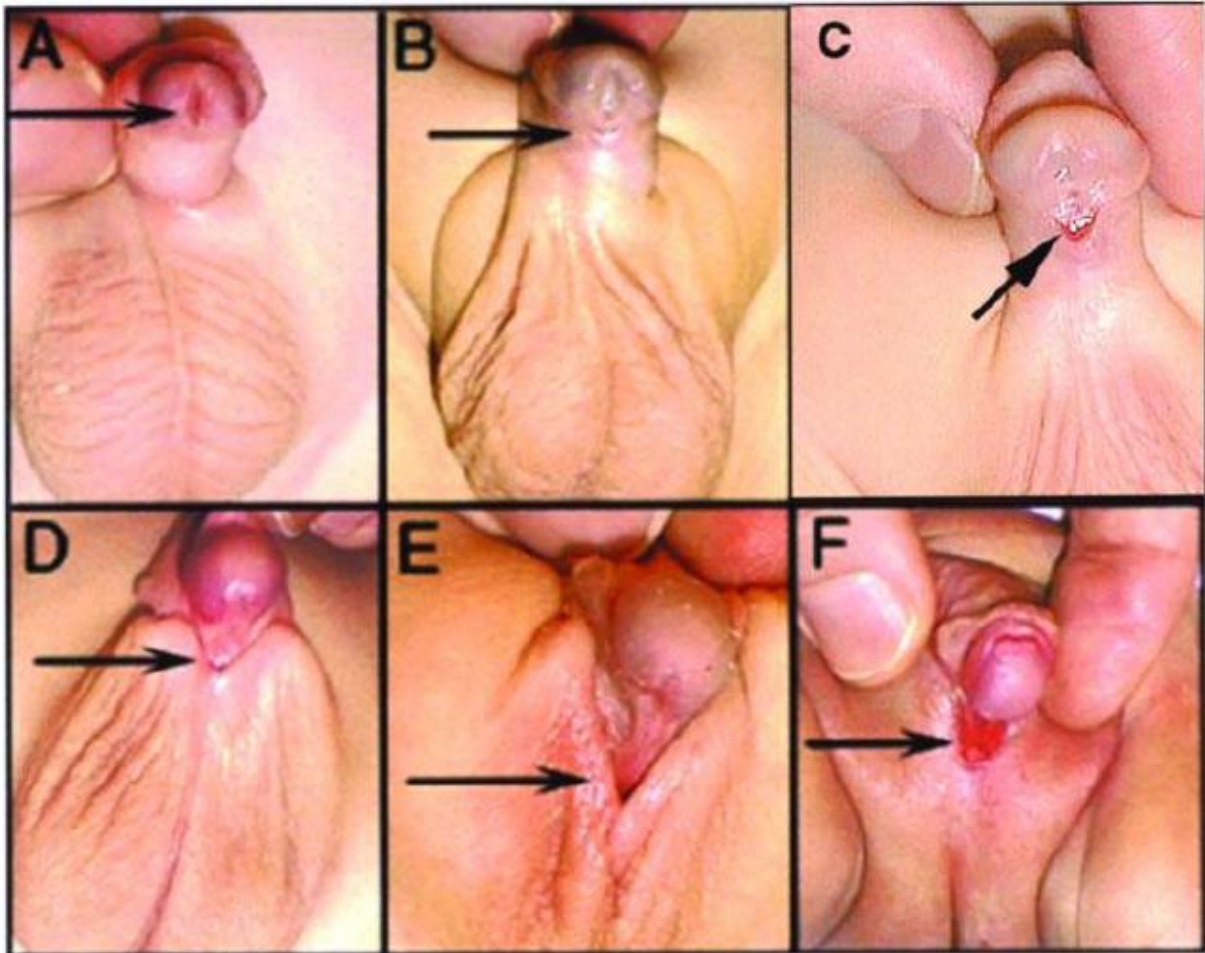


Figure 6: classification de l'hypospadias selon la localisation du méat. (17)

Légende :

(A) **Glanulaire** : à la face inférieure du gland.

(B) **Coronal** : au sillon balano préputial.

(C) **Distal**.

(D) **Pénoscrotal**.

(E) **Scrotal** : au niveau du scrotum.

(F) **Périnéal**.

A. Les malformations de la verge :

De nombreuses malformations de la verge sont présentes chez les hypospade :

1. Le prépuce :

Est incomplet (sauf cas exceptionnel). Il n'existe que sur la forme dorsale du gland réalisant

une sorte de tablier, attirant l'attention dès l'examen néonatal. ((18))



Figure 7: prépuce en tablier (19)

2. La sténose du méat :

Se définit par l'impossibilité de cathétériser l'urètre à la naissance avec une sonde CH. 4 ou 6. Elle est très fréquente : 45% dans les formes antérieures et 15% dans les formes postérieures, mais elle n'entraîne que rarement une dilatation en amont de l'urètre et des voies urinaires supérieures justifiant une méatostomie précoce dans les premiers mois de la vie. Parfois le méat est entouré de petits orifices accessoires. (20)

3. Le coude de la verge :

Est un élément indispensable à corriger sous peine d'une gêne lors de l'activité génitale. Autant que l'ectopie du méat, le coude de la verge justifie l'indication chirurgicale. Sa fréquence augmente avec la gravité de l'hypospadias : 15% dans les formes antérieures, 45% dans les formes moyennes, 70% dans les formes postérieures. Visible de profil sur une verge en érection, elle peut n'intéresser que le gland ou la totalité de la verge. (21)

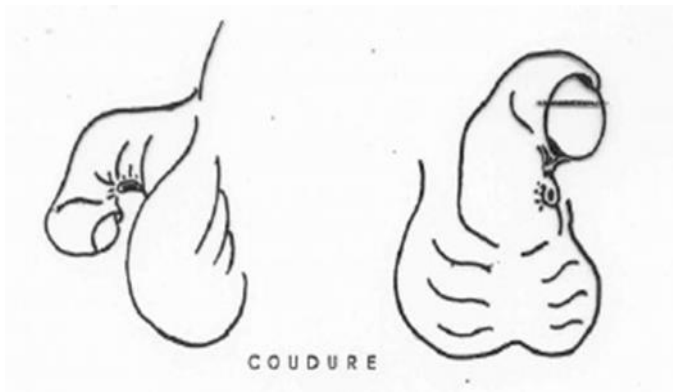


Figure 8: coudure de la verge (22)

4. La déviation simple du raphé médian : (23)

Est couramment observée alors que la torsion de la verge sur son axe est peu fréquente, le plus souvent gauche dans un sens antihoraire. Son amplitude dépasse rarement 45°.

5. L'enlissement de la verge dans le scrotum (23)

Est défini par la présence de peau scrotale remontant plus ou moins haut sur le fourreau de la verge. Pouvant réaliser une véritable palmure, l'enlissement est rarement total, auquel seule la face dorsale de la verge est visible, sa face inférieure étant totalement enfouie dans le scrotum.



Figure 9: Enlissement de la verge dans le scrotum

6. La transposition de peau scrotale : (23)

Au-dessus de la racine de la verge est plus rare. Elle se voit surtout dans les formes postérieures où il peut exister un scrotum bifide.



Figure 10: Transposition pénoscrotale

7. Enfin une hypoplasie des corps caverneux : (23)

Réalisant un micro-pénis peut être associée à l'hypospadias.

III. Hypothèses étiologiques de l'hypospadias :

Les étiologies de l'hypospadias sont des anomalies de la différenciation sexuelle survenant entre la 8ème et la 12ème semaine de la vie fœtale. Il s'agit soit d'une sécrétion insuffisante de testostérone (T) ; ou d'une conversion insuffisante en dihydrotestostérone (DHT) soit d'une insensibilité partielle aux androgènes (mutation des récepteurs).

L'étiologie de l'hypospadias comprendrait des facteurs héréditaires, génétiques, endocriniens, et environnementaux.

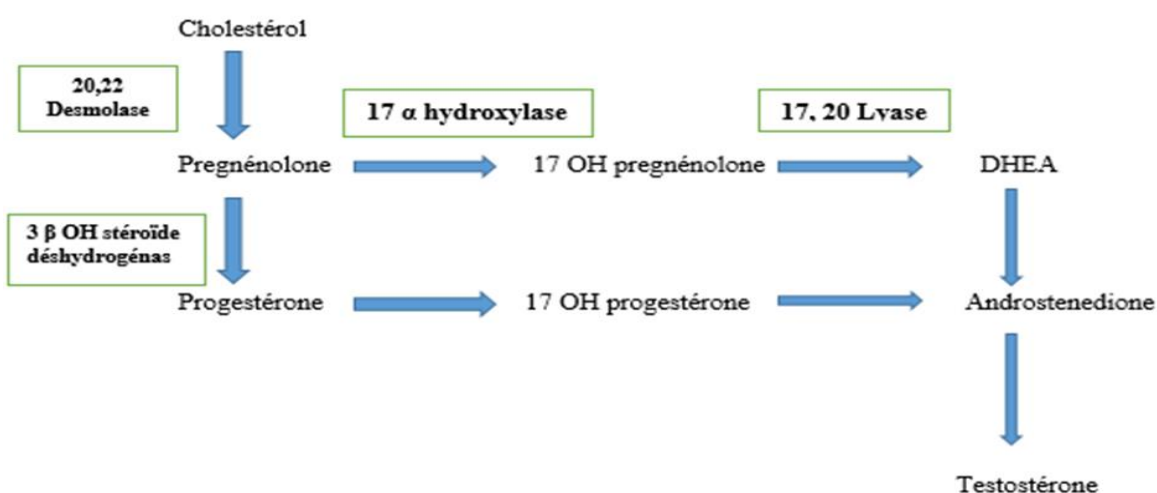
A. Les facteurs génétiques :

1. Les anomalies de la biosynthèse de la testostérone (19):

Ils interviendraient par une anomalie sur l'une des hormones de la cascade androgénique :

La biosynthèse de testostérone dépend des hormones hypophysaires, en particulier de la LH qui favorise la transformation du cholestérol en prégnénolone, puis la prégnénolone est métabolisée soit en 17-hydroxyprégnénolone, soit en progestérone qui, toutes deux, conduisent à la formation de testostérone comme l'indique le schéma précédent. Une déficience en 17-stéroïde réductase qui permet la transformation d'androsténone en testostérone active, entraîne un hypogonadisme.

Le schéma ci-dessous résume la cascade de la biosynthèse de testostérone :



Dans ces déficits ; la testostérone est basse et les précurseurs se trouvant en amont du bloc enzymatique sont élevés. Lorsque le diagnostic est confirmé par les explorations hormonales ; les mutations ont toujours été identifiées.

2. Les anomalies au niveau des tissus cibles : (24)

Insensibilité partielle aux androgènes :

L'insensibilité aux androgènes est due à la résistance des tissus cibles à l'action des androgènes, normalement sécrétés, ce qui empêche le développement physique et sexuel masculin normal chez un sujet 46 XY, avec défaut de masculinisation des organes génitaux survenant durant la période de différenciation sexuelle embryonnaire.

Ce déficit entraîne une incapacité des tissus cibles à convertir la testostérone en dihydrotestostérone aboutissant à la formation d'organes génitaux externes ambigus. Le tableau clinique va d'un micropénis ou d'un hypospadias isolé à une féminisation des organes génitaux externes. La constatation d'un rapport Testostérone plasmatique / dihydrotestostérone plasmatique élevé renforce le diagnostic.

Le déficit en 5 alphas réductase :

Des mutations du gène SRD5A2 situé sur le chromosome 2, responsable de l'activité enzymatique de la 5 α -réductase, conduisant à perturber la production de dihydrotestostérone nécessaire au développement du tractus urogénital masculin. Le tableau clinique de la déficience en 5 α -réductase inclut un hypospadias périnéoscrotal, un non descente testiculaire, un non développement du scrotum et une hypoplasie prostatique.

Le déficit en 3 Beta hydroxystéroïde déshydrogénase :

Des mutations du gène HSD3B2 localisé sur le chromosome 1p13.1, responsable à la voie de synthèse de tous les stéroïdes actifs dans les surrénales et les gonades.

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit est une forme très rare d'hyperplasie congénitale des surrénales (HGS) englobant les formes avec perte de sel et sans perte avec large spectre clinique incluant déficit en glucocorticoïde et sous-virilisation des hormones se manifeste par un micro pénis et hypospadias périno-scrotal sévère.

B. Facteurs environnementaux :

Exposition maternelle à des perturbateurs endocriniens : Ce sont des substances chimiques exogènes qui interfèrent avec le système endocrinien comme les dioxines ; les pesticides ; organochlorés et les phytoestrogènes. (24)

IV. Facteurs de risque :

Poids de naissance :

Le seul facteur de risque bien établi jusqu'alors est le petit poids de naissance. Une hypothèse explicative est celle de la présence de facteurs communs survenant lors de la période précoce de gestation et que seraient responsables de cryptorchidie ; de l'hypospadias et du retard de croissance intra utérin. (26)

Prise des médicaments :

L'incidence de l'hypospadias pouvait être liée à une exposition in utero du fœtus à des hormones (progestatifs; œstrogènes) que les mères auraient pris soit sous forme de contraceptifs; soit à l'occasion de test de grossesse ou comme traitement d'antécédents ou de menace de fausse couche. (27)

L'âge maternel :

Semble constituer un facteur de risque .Une corrélation positive entre l'âge maternel et le taux d'hypospadias a été retrouvé quand la parité et l'âge étaient pris en compte simultanément. (25)

Fièvre durant la grossesse :

A été décrite comme tératogène chez l'animal et confirmée chez l'homme constituant entre autre un facteur de risque pour l'hypospadias. (26)

Diabète :

L'existence d'un diabète préexistant à la grossesse est un facteur de risque reconnu pour plusieurs malformations dont l'hypospadias, ce qui n'est pas le cas du diabète gestationnel. (6)

L'hypospadias et l'hérédité :

D'après l'étude de Bauer, si dans une famille, le père présente un hypospadias, la probabilité que l'un de ses fils en soit porteur s'élève aux environs de 8% et qu'il y a 12% de chance que l'un de ces frères soit affectée. En outre le risque pour la génération suivante s'élève aux environs de 26% lorsque deux membres d'une même famille sont porteurs d'hypospadias. (27)

Le schéma ci-dessous résumant les différents facteurs influençant l'hypospadias chez l'enfant

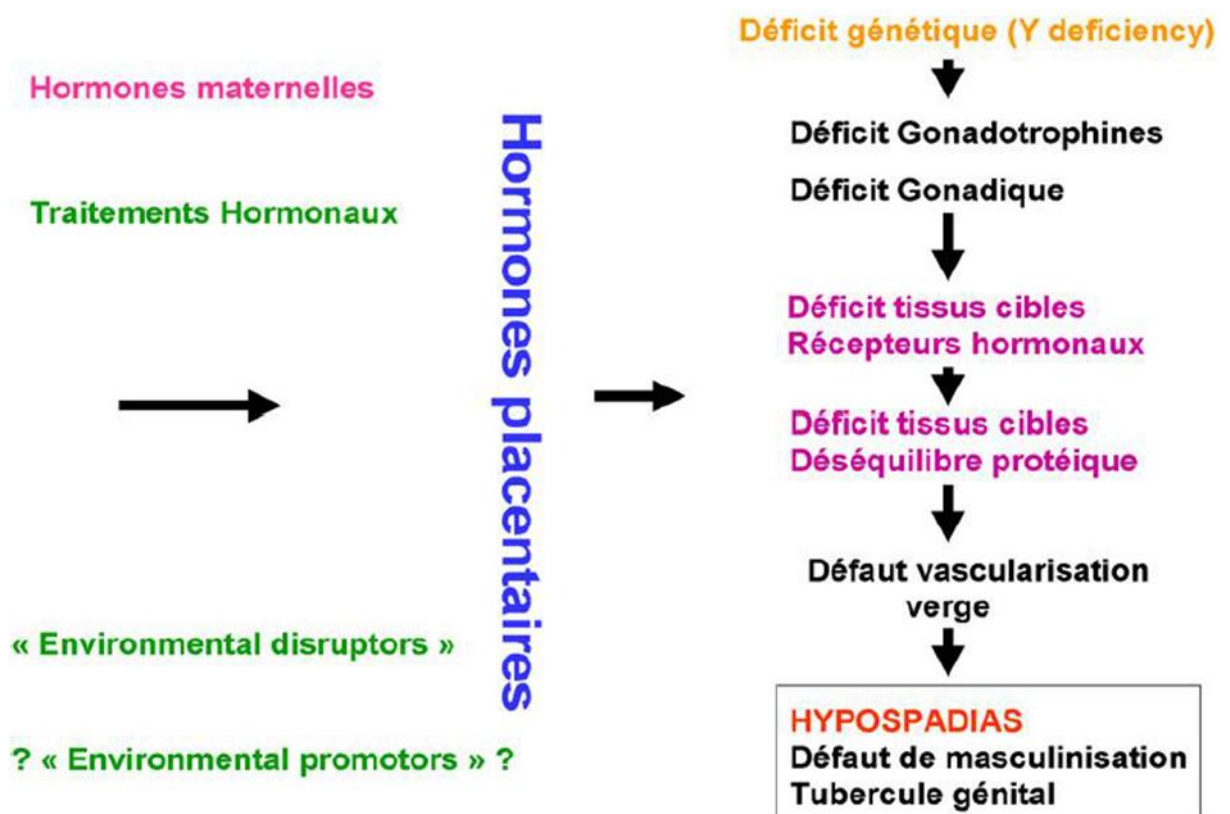


Figure 11 : Etiopathogénie de l'hypospadias (28)

V. Anomalies associées : (6)

De nombreuses anomalies peuvent être associées au niveau de l'appareil urologique au cours de l'hypospadias, ainsi que cette anomalie peut être l'un des éléments d'un syndrome poly malformatif.

A. La cryptorchidie :

L'association de cryptorchidie à l'hypospadias (observée dans environ 9% des cas) peut être comprise en tenant compte de l'aspect endocrinien similaire existant entre la descente testiculaire (migration dans l'abdomen puis dans les bourses ou scrotum) et l'embryologie de l'hypospadias.

En effet, celle-ci impose un bilan endocrinien dès la période néonatale pour ne pas méconnaître une ambiguïté sexuelle (caryotype, étude de la sécrétion et de la sensibilité des organes génitaux externes à la testostérone)

B. Hernie inguinale :

Est une grosseur sous-cutanée localisée au niveau de l'aîne. Elle peut être présente dès la naissance ou survenir suite à certaines ou à des efforts répétés. 28

C. Les anomalies chromosomiques :

Selon une étude menée en Espagne en 2002 ; 7% d'anomalies chromosomiques ont été objectivés ; se décomposant en 12,5% en cas d'association avec une cryptorchidie versus 4,4% sans. (18) Ces anomalies peuvent être gonosomiques, incluant le syndrome de Klinefelter 47 XXY ;

48 XXXY et diverses mosaïques : 45 X/46 XY (qui est relativement fréquemment associée aux dysgénésies gonadiques) ; ou autosomiques souvent dans le cadre d'hypospadias syndromiques. Enfin l'observation de mâles hypospades 46 XX sans SRY ou SOX9 détectables suggèrent l'existence d'autres gènes de la virilisation. (6)

D. Hypospadias syndromique :

Près de 200 syndromes comprenant un hypospadias ont été décrits.

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) : associe un retard mental, une microcéphalie, une dysmorphie faciale, une syndactylie des orteils et, chez le garçon, un hypospadias et un scrotum hypoplasique. Il est la conséquence d'un déficit de la biosynthèse des hormones stéroïdes (mutation récessive du gène DHCR7 qui code pour la 7-déhydrocholestérol réductase, localisée sur le chromosome 11q13).

Le syndrome de WAGR (Wilms' tumor, aniridia, genital abnormalities, growth and mental retardation) est considéré comme un syndrome de délétion décrite sur les chromosomes 3q29, 4p, 9p23, 9q34.3, 11p13. Le gène WT1, contenu dans cette zone de délétion, code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement rénal et gonadique. La délétion de WT1 est responsable des anomalies génitales observées dans ce syndrome.

Le tableau ci-dessous présent les différents syndromes comprenant un hypospadias :

| | 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 |
| 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) |

Tableau 3 : quelques syndromes comprenant un hypospadias(29)

VI. La prise en charge de l'hypospadias : (30)

A. Le traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical vise à rétablir à l'organe uro-génital une fonctionnalité (miction, érection) et une anatomie se rapprochant le plus possible d'une verge « normale ». Les objectifs sont d'obtenir, au final de l'intervention, diverses caractéristiques fonctionnelles et esthétiques.

- une verge droite (en érection)
- un méat urétral situé, si possible, au sommet du gland (apex)
- une miction avec un jet droit sans déflexion
- un pénis esthétiquement normal

B. Hormonothérapie :

La stimulation hormonale, en augmentant les dimensions de la verge et trophicité de ses tissus, vise à obtenir les conditions d'une correction chirurgicale plus précoce et /ou plus sûre.

Elle est largement utilisée par les chirurgiens dans les hypospadias postérieurs ou associés à un micropénis, alors qu'elle est très diversement utilisée pour les hypospadias antérieurs.

Les conséquences d'un hypospadias non opéré peuvent être d'ordre urinaire ; génitales ou psychologique et comportementales.

La prise en charge est pluridisciplinaire ; la chirurgie correctrice a pour but d'amener l'orifice urétral dans une position anatomique ; corriger la courbure et redonner à

La verge un aspect esthétique plus normal.

Cependant la chirurgie de l'hypospadias expose à des complications multiples : fistule urétrale, sténose urétrale, mauvais résultats esthétiques ; d'où la précocité et la qualité de la prise en charge sont importantes.

Patient et méthode

I. Patient

Lieu de l'étude :

Notre travail a été réalisé au niveau des services de chirurgie pédiatrique des deux centres hospitalo-universitaires : Beni Messous et Mustafa Bacha.

Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective, réalisée sur 64 dossiers de différents cas d'hypospadias opérés entre l'an 2017 et 2021.

Période de l'étude :

L'étude a été menée du 21 Avril 2021 au 07 juillet 2021.

Population d'étude :

Étaient inclus tous les patients opérés pour hypospadias postérieur, antérieur ou médian y compris les cas d'hypospadias associés à d'autres anomalies. Toutefois nous nous sommes fixés des critères d'inclusion et d'exclusion de dossiers de patients comme suit :

- **Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans l'étude tous les patients ayant eu une prise en charge chirurgicale pour hypospadias quel que soit le type.

Méthode de l'étude:

Notre étude a été conduite en analysant les données dans l'ordre suivant:

- **Données anamnestiques :**

Age,

Poids de naissance

Notion de prise médicamenteuse de la mère durant la grossesse

ATCD personnels

ATCD familiaux (cas similaires dans la famille)

Consanguinité

Age et circonstance de découverte

Données cliniques :

Se basant sur le premier examen clinique des organes génitaux externes.

- **Examen des organes génitaux externes :**

L'organe pénien (la verge) : taille, position du méat, présence de coudure ou pas

Les gonades (testicules) : palpable ou pas, taille normale ou hypoplasiques, situation : en place ou cryptorchidie uni ou bilatérale

Le scrotum : plissé ou non ; l'état de pigmentation, volume normal ou hypoplasique ;

forme bifide ou non et son insertion à la base du pénis ou entourant celle-ci (scrotum en écharpe).

Le caryotype du patient : le caryotype était réalisé pour les patients porteurs d'hypospadias postérieur uniquement

L'imagerie :

- **Échographie abdomino-pelvienne :** réalisés systématiquement chez tous les patients porteurs d'hypospadias à la recherche d'une malformation du haut appareil urinaire, rechercher des malformations associées et éventuellement dépister la présence d'une gonade intra-abdominale ou la présence d'un reliquat mullérien ou des organes génitaux internes.

Le bilan hormonal :

Les dosages hormonaux sont effectués chez tous les patients porteurs d'hypospadias postérieur. Pour les hypospades antérieur et moyen il ne sera demandé que s'il est associé à d'autres anomalies tell le micropénis ou la cryptorchidie bilatérale. Le bilan demandé est différent selon l'âge d'arrivée du patient à la consultation.

Le tableau représente l'examen biologique demandé par le médecin afin de bien déterminer la diagnostique selon l'âge de consultation.

Tableau 4: Examens biologiques complémentaires demandés selon l'âge de consultation.

| 6-36 h | Mini puberté (15-90 jours) | Plus tard |
|--|--|------------------------------|
| Testostérone 17 Hydroxyprogestérone DHT D 4 Androstènedione AMH Caryotype | FSH LH Testostérone 17 Hydroxyprogestérone DHT D 4 Androstènedione AMH Caryotype | AMH Caryotype Test HCG |

- . Si la testostérone s'élève à moins de 3 ng/ml, la dysgénésie gonadique est probable,
- Si la testostérone s'élève au-dessus de 10 ng/ml, l'insensibilité a la testostérone est probable, entre les 2, difficile de conclure !
- Le test hCG permet de doser la testostérone, mais aussi la DHT et la Δ4 et peut donner des arguments en faveur d'un déficit en 5α-réductase ou d'un déficit en 17β HSD.

Ces anomalies seront confirmées par l'analyse de la séquence codante des gènes correspondants (récepteur des androgènes, 5α-réductase, 17β-HSD).

- L'AMH est un marqueur très sensible de la fonction sertolienne du testicule : en dessous de 200 pmol/l, la dysgénésie gonadique est probable. Elle est dite partielle car le phénotype du patient n'est pas féminin.
 - Une AMH élevée fait évoquer une insensibilité aux androgènes. Si l'inhibine B est un marqueur de la fonction sertolienne, son utilité dans l'exploration des hypospadias n'est pas encore démontrée. Les gonadotrophines sont mesurées à J1 ou après J12-J15. Une LH élevée doit faire évoquer une insensibilité aux androgènes, ou une mutation du récepteur de la LH.
 - Des concentrations de FSH et LH élevées évoquent un défaut de développement précoce (touchant les fonctions Leydigien et sertolienne) du testicule (dysgénésie gonadique)
- **Le diagnostic étiologique :** après avoir réalisé l'échographie, le bilan hormonal et l'exploration génétique (caryotype), le médecin va être capable de diagnostiquer le patient.

Résultats et discussion

II. Résultats

Données anamnestiques

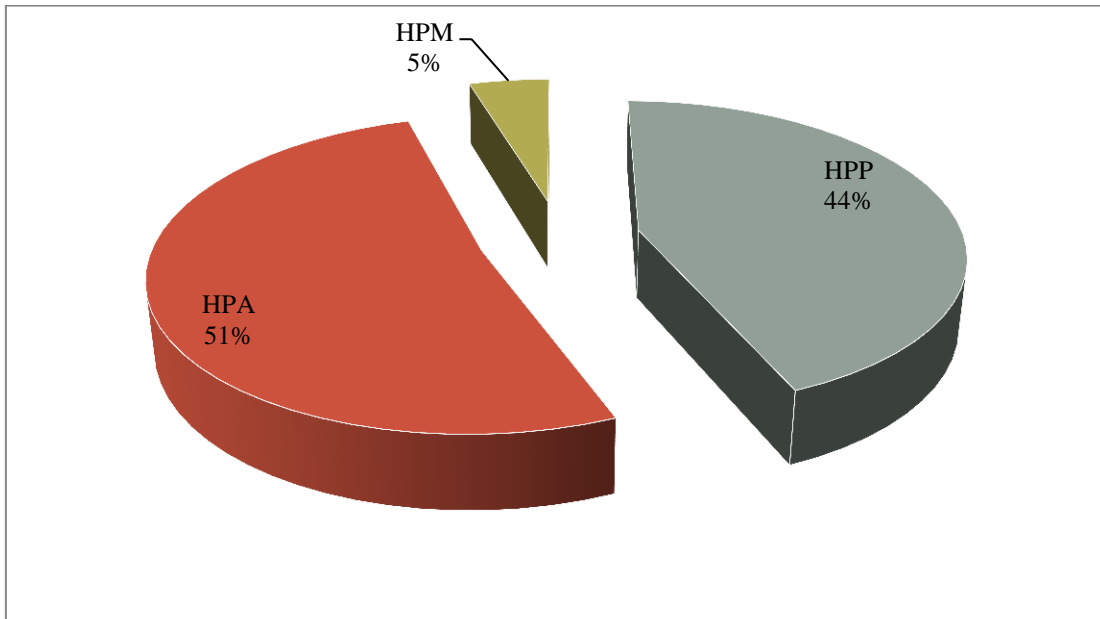


Figure 12: Répartition des patients selon le type d'hypospadias

- Répartition des patients selon le type d'hyospade :

Dans notre série, on a colligé 64 patients opérés pour hypospadias

Les hypospadias antérieurs (HPA) sont les plus fréquents avec 33 cas (51%), suivies des hypospadias postérieurs (HPP) avec 28 cas (44%).



Figure 13 : patient présentant un hypospadias antérieur

Un patient d'hypospadias antérieur âgé de 5 ans

Les facteurs de risque :

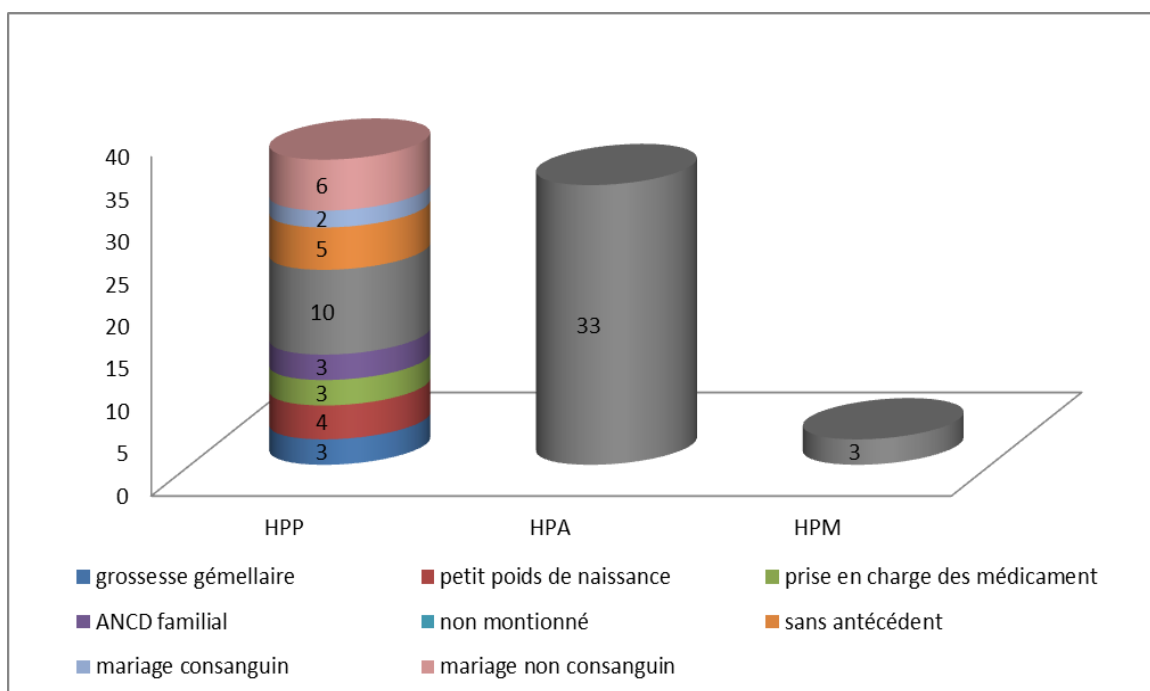


Figure 14: Répartition selon les différents facteurs de risque

Cette répartition concerne les facteurs de risque des différentes catégories d'hypospadias.

Hypospadias postérieur (HPP) : six cas issus d'un mariage non consanguin, deux cas issus d'un mariage consanguin, quatre cas ont eu des antécédents (ANTC) familiaux, trois cas ont eu des antécédents (ANTC) maternels, deux cas issus d'une grossesse gémellaire et pour le reste des cas (11 cas) non renseignés, à l'instar des cas d'hypospadias antérieur et moyen pour lesquels il n'y a pas d'examen clinique approfondi au-delà de la constatation de la position de l'hypospadias.

La répartition des patients selon les circonstances de découverte :

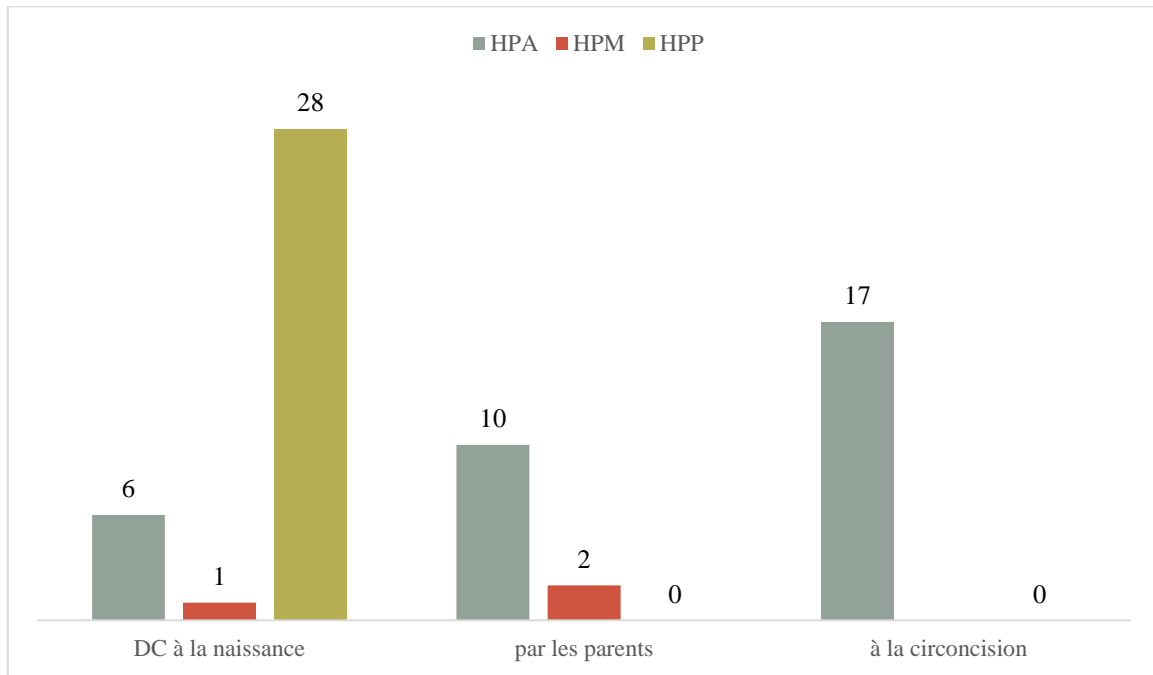


Figure 15 : la répartition des cas selon les circonstances de découverte

100% des hypospades postérieurs sont diagnostiqués à la naissance, vus qu'ils sont associés à d'autres anomalies des organes génitaux externes et rentre dans le cadre des anomalies de la différenciation sexuelle (ADS) et pose un problème d'assignation du sexe.

51% des hypospades antérieurs sont diagnostiqués lors de la circoncision

Répartition selon l'âge de découverte

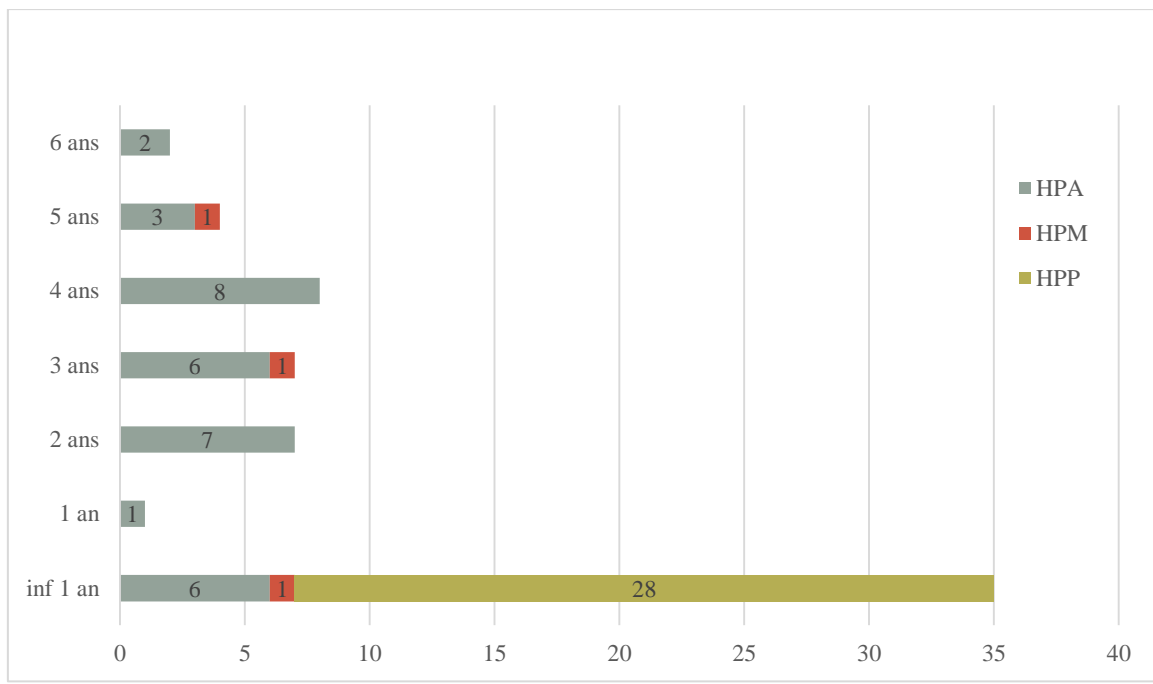


Figure 16: répartitions selon l'âge

51% des hypospades sont diagnostiqués aux premiers mois ce qui améliore la prise en charge diagnostic t thérapeutique

Le phénotype déclaré des patients :

Tous les patients HPA et HPM sont déclarés garçons sans ambiguïté.

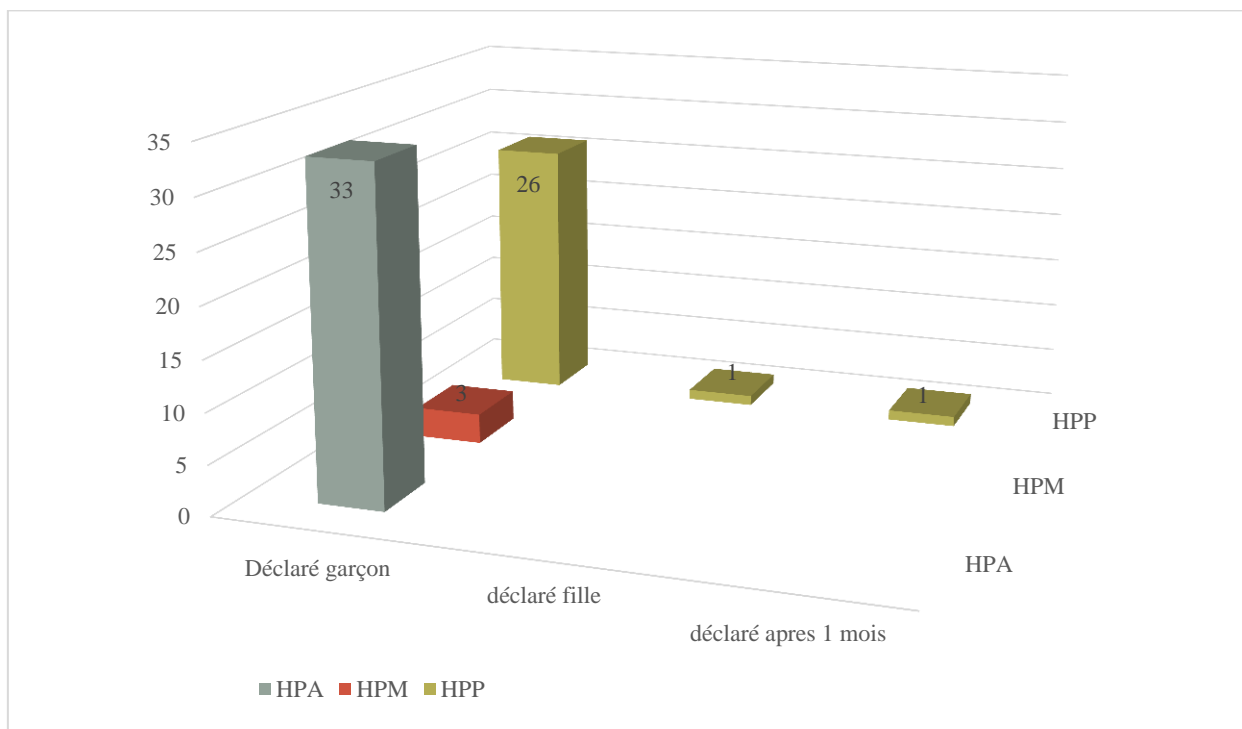


Figure 17: répartition des cas d'hypospadias selon la déclaration à la naissance

La répartition HPP montre que la majorité des cas étudiés a été déclarée à la naissance ayant un phénotype masculin (62cas), une minorité est partagée entre déclaré fille (1cas) et ambigu jusqu'à un mois (1cas).

L'examen clinique des organes génitaux externes:

Le tableau est résumé les différents types de malformation associée trouvés dans notre série d'étude.

Tableau 5: la répartition des cas selon le type de malformation associée

| | | HPA | HPM | HPP |
|----------|---------------|-----|-----|-----|
| La verge | micropénis | | | 6 |
| | coudure | | 1 | 18 |
| gonades | Cryp unilat | 3 | 1 | 6 |
| | Cryp bilat | 1 | | 13 |
| | Absence | | | 1 |
| scrotum | Bifide | | | 13 |
| | transposition | | | 7 |

Ce tableau représente la répartition des cas de chaque catégorie d'hypospadias selon la malformation associée d'où les patients d'hypospadias postérieur présentent tous les malformations citées.

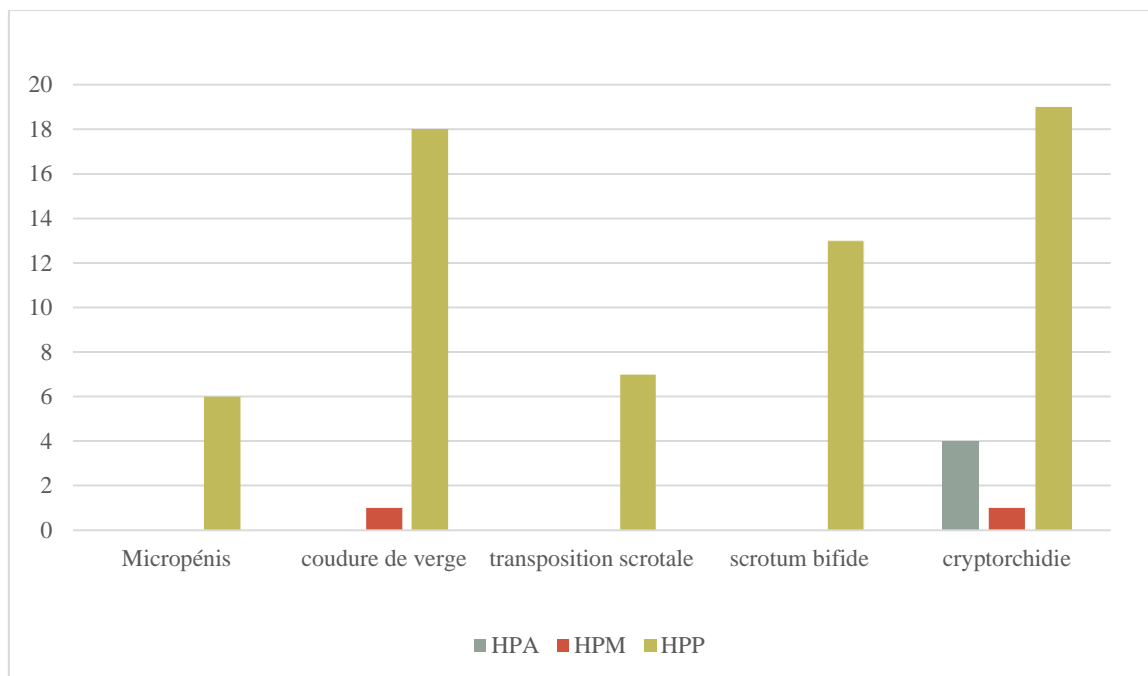


Figure 18 : anomalies des OGE

Si l'HPA est caractérisé par la simple position ectopique du méat urinaire, l'HPP réunit plusieurs anomalies



Figure 19 : prépuce en tablier

Patient âgé de 2ans présentant un prépuce en tablier.

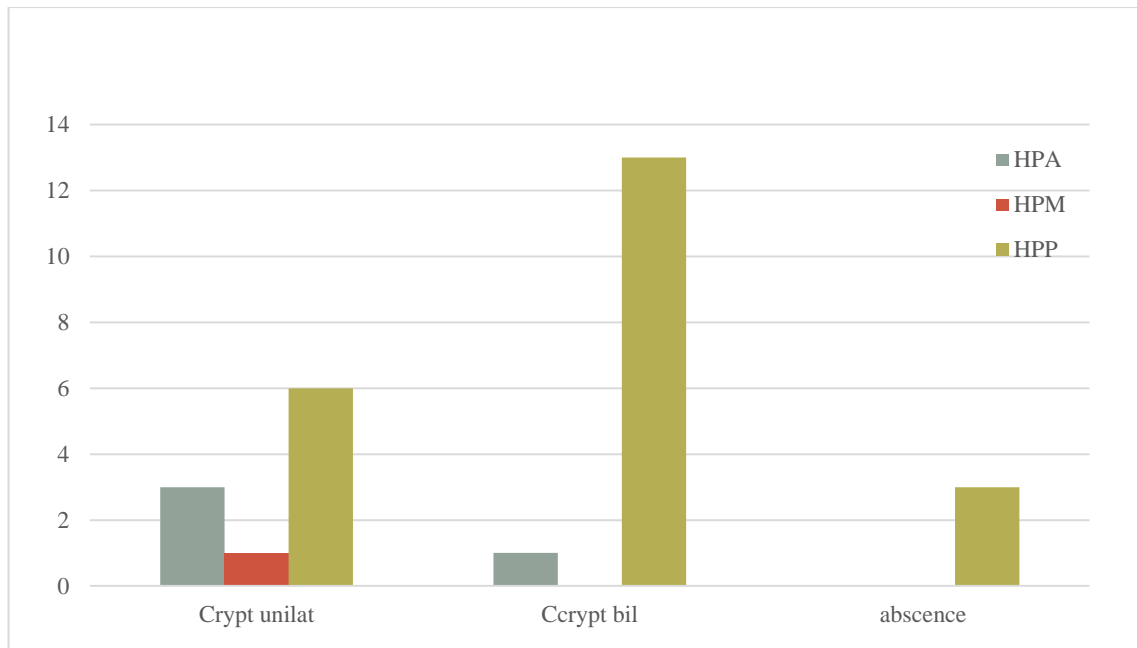


Figure 20 : la répartition des cas selon la position testiculaire

La cryptorchidie est retrouvée fréquemment dans l'HPP rentrant dans le cadre des anomalies de la différenciation sexuelle.



Figure 21 : un patient d'hypospadias postérieur associé à une ectopie testiculaire

Patient d'hypospadias postérieur associé à une ectopie testiculaire

Caryotype des patients :

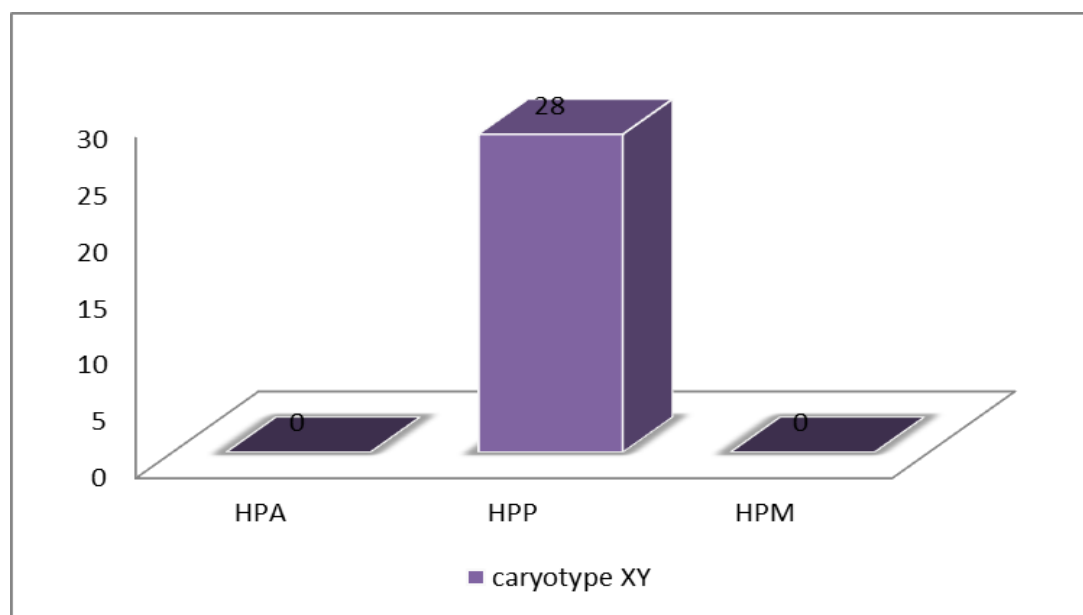


Figure 22 : la répartition des cas d'hypospadias selon le caryotype

Dans notre série, le caryotype été réalisé seulement dans le cas d'hypospadias postérieur (28 patients d'hypospadias postérieur avec 28 caryotypes), et tous les cas analysés ne montrent aucun problème de détermination du sexe (caryotype XY).

Les malformations associées :

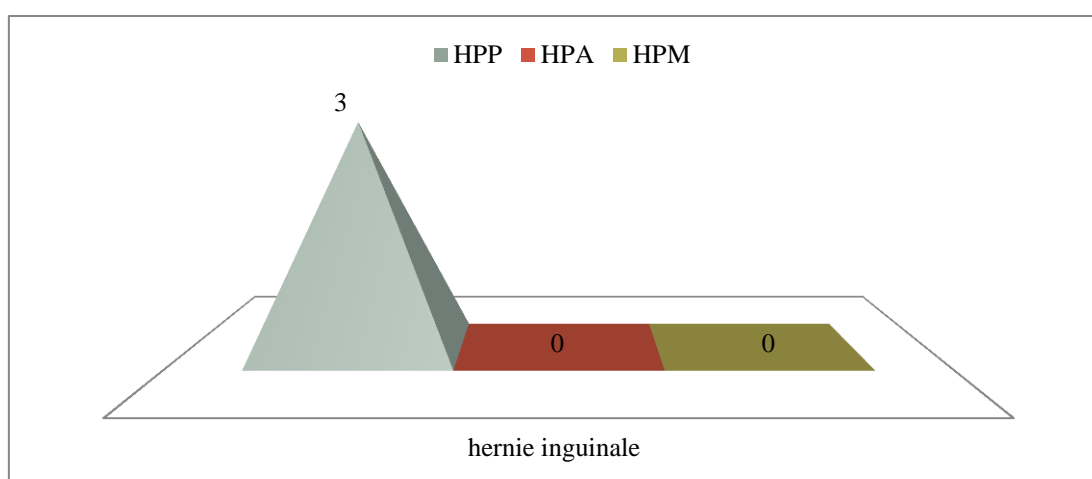


Figure 23 : la répartition des malformations associées

La pyramide représente la répartition des malformations associées selon la catégorie d'hypospadias,

Hypospadias antérieur (HPA) soit : 33 patients sans malformation associé

Hypospadias moyen (HPM) soit : 3 patients sans malformation

Hypospadias postérieur (HPP) soit : 3 patients ont eu d'hernie inguinale et 25 patients sont malformations associées

Le diagnostique étiologique

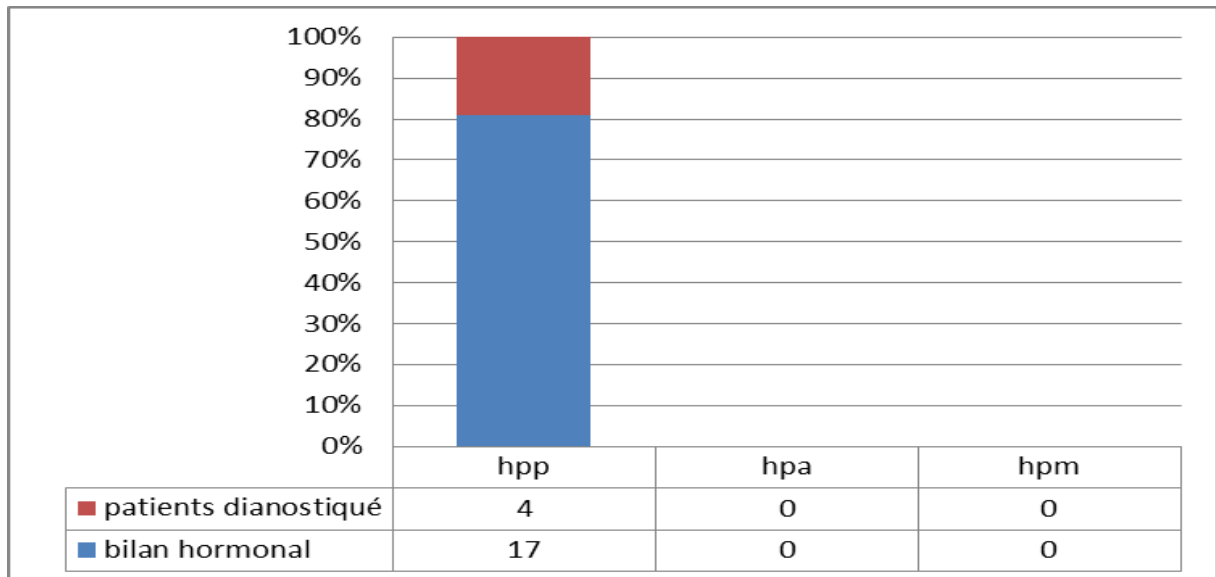


Figure 24: répartition des patients diagnostiqués selon les bilans hormonaux

III. Discussion

Notre étude des différents cas d'hypospadias collectés entre le service chirurgie pédiatrique du CHU Beni Messouss et CHU Mustapha Bacha, nous permettent de déterminer la gravité des cas d'hypospadias selon leur catégorie.

L'hypospadias antérieur et moyen sont considérés comme des cas moins grave nécessitant seulement une chirurgie de correction esthétique, par contre les cas d'hypospadias postérieur nous ont permis de bien étudier les différentes anomalies leur ont été associées. Les résultats des bilans endocriniens, les antécédents et les facteurs influençant cette malformation ont été exploités sous la lumière de l'HPP et sa gravité.

Données anamnestiques

Dans la littérature, le pourcentage des patients de l'HPA et l'HPM est toujours plus élevé que le pourcentage des patients d'HPP (58), ceci est cohérent avec les résultats de notre étude, où on voit que le pourcentage des patients présentant un hypospadias antérieur est le plus élevé (51%) par rapport aux deux autres cas, suivi de l'HPP avec 44% ; la classification de l'hypospadias en postérieur, moyen ou antérieur se fait selon le positionnement du méat urétral. Toute un fois les cas HPM dans notre étude n'est pas autant élevé probablement a cause de l'âge précoce de notre patient.

Nous avons constaté que l'âge de la première consultation est inférieur à un an surtout pour les HPP, qui rentrent dans le cadre des anomalies de la différenciation sexuelle et pose un problème de déclaration à l'état civil.

Un diagnostic plus tardif des HPA est constaté vu la présence de prépuce complet par moment qui n'est diagnostiqué que lors de la circoncision.

L'hypospadias postérieur est souvent lié à d'autre anomalie ce qui pourrait explique les deux cas qui ont eu un problème de déclaration vu que les hormones impliquer dans le développement des organes génital internes et externe sont les mémés.

Facteurs de risque

Dans notre série d'étude les facteurs ne sont mentionnés que chez les patients d'hypospadias postérieur :

Le poids de naissance suggère que l'insuffisance placentaire pourrait être un facteur de risque majeur d'hypospadias vascularisation foetale imparfaite chez les enfants de petit poids de naissance augmente le risque.

La prise des médicaments : L'administration de progestatifs seuls pendant la grossesse ou en association avec des œstrogènes (contraceptifs oraux) en début de grossesse, a été rendue responsable de survenue d'hypospadias

Aussi ; les cas familiaux ne présentaient que 3 cas malgré la fréquence du mariage consanguin dans notre société ; ce qui pourraient être expliqué par l'insuffisance de l'interrogatoire cherchant cette notion familiale ou la négligence de la malformation chez la fratrie.

Le phénotype des patients

Le phénotype est l'ensemble des caractéristiques physiques d'un individu résultant de son génotype et de son environnement.

Dans notre série d'étude, la majorité des cas étaient déclarés garçons sans aucun problème, sauf les sept cas appartenant à la catégorie d'hypospadias postérieur qui ont un problème de détermination du sexe, ce qui pourrait s'expliquer par l'origine génétique de cette catégorie qui est probablement dû à des mutations au niveau des gènes de développement et de détermination sexuelle.

L'examen physique de l'organe génital externe

Dans notre étude, on voit que la totalité des problèmes des anomalies et des malformations associées appartient à la catégorie d'hypospadias postérieur

Les anomalies associées :

Dans notre série d'études les anomalies associées souvent liées à la position testiculaire dont la majorité des cas présentant une cryptorchidie bilatérale, ce qui explique 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.

Aussi les hypospadias postérieurs souvent liés à une coudure de la verge due au développement incomplet du méat urétral ce qui pourrait être expliqué par une ouverture de l'urètre malpositionnée le long du fût de la verge ; dans les formes sévères, l'orifice est localisé au niveau du scrotum ou du périnée.

Les malformations associées :

Hernie inguinale dont l'incidence est plus fréquente que dans une population normale ça ce qui pourrait expliquer leur présence dans notre série d'étude. (17)

Le caryotype des patients

La réalisation de caryotype n'est demandée que chez les patients d'hypospadias postérieur qui sont classés comme une anomalie de différenciation sexuelle encore la sévérité de l'hypospadias postérieur est considérée plus grave que l'hypospadias antérieur et moyen.

Dans notre série d'étude la totalité des HPP ont fait un caryotype, dont deux cas qui ont des difficultés de déclarer leur sexe masculin, ce qui a nécessité la réalisation d'une FISH (hybridation in situ en fluorescence) ; cette technique permet de détecter des séquences de 100Kb à 1Mb aussi elle implique l'hybridation de sondes de séquence d'ADN spécifique couplée à un marqueur fluorescent avec l'ADN du patient, l'avantage de cette technique est de faire une sonde à partir de tout type d'ADN, aussi sa résolution est bien supérieure pour identifier les délétions et les insertions et les points de cassure des translocations. (29) dans notre cas elle est idéale pour révéler la perte d'un gène de déterminisme sexuel.

Mais la technique de FISH reste limitée car il n'est possible de visualiser que la région du génome complémentaire de la sonde, par conséquent le séquençage doit être réalisé ; cette technique peut être effectuée à partir de seulement 10ng d'ADN dans le but de l'étude de gène, de leur variabilité de leur expression, de leur organisation ce qui rend les résultats plus précis. (30) quant au fonctionnement d'un gène du déterminisme qui menée étant présent peut rester défectueux, incapable d'assurer sa fonction.

Les hypospadias antérieurs et moyens ont des conséquences fonctionnelles minimales; voire absentes pour les plus distaux se résumant en un jet urinaire un peu déclive. L'acte sexuel pourra « mécaniquement » avoir lieu normalement. Une discrète courbure de la verge étant comme une variante de la normale. La chirurgie a donc ici pour seul but fonctionnel de réaxer le jet urinaire.

A l'inverse, les hypospadias postérieurs ont de toute évidence des conséquences majeures : nécessité d'uriner assis ; coudure importante et éventuel micropénis avec ses conséquences sur l'acte sexuel et ; bien avant ; sur le comportement psychologique de l'enfant. La correction chirurgicale instamment demandée par la famille ; s'impose d'elle-même. (6)

L'imagerie (31)

Les examens d'imagerie permettent d'évaluer l'anatomie de l'enfant.

L'échographie : est le premier examen réalisé non seulement en raison de son accès facile, mais aussi de l'absence de rayonnements ionisants, de contention et de sédation.

Il permet de visualiser les dérivés müllériens (vagin, quand il est de grande taille, utérus), de mesurer les reins et les surrénales. Elle recherche les gonades non palpables et dans notre série de 64 cas d'hypospadias, 24 malformations du positionnement testiculaire ont été retrouvées.

La cystographie : elle apparaît justifiée, d'une part, dans les hypospadias postérieurs à la recherche d'un reliquat müllérien et, d'autre part, en cas d'antécédents de pyélonéphrite aiguë ou d'anomalie de l'appareil urinaire décelée sur une échographie préalable.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : L'imagerie par résonance magnétique peut fournir des informations plus complètes sur les structures anatomiques du fait de son caractère multi-planaire et de sa meilleure caractérisation tissulaire

Ces deux derniers n'ont pas été fréquemment utilisés probablement à cause de leur coût élevé.

Et le désistement du système de santé de notre pays quant à prise en charge de ces examens complémentaire même indispensable.

Bilan hormonal

- ❖ Le dosage des hormones : (19)
- ❖ Testostérone, AMH ; LH ; FSH ; ACTH ; 17OH ; Progestérone : permet d'avoir une orientation diagnostique.

- ❖ Un pic de testostérone et d'œstradiol à la naissance est un bon reflet du capital testiculaire.
- ❖ Un bilan dynamique : permet de juger des taux de base et des pics de LH et FSH (test au LHRH).
- ❖ La capacité de synthèse des androgènes surrénaliens et testiculaires
- ❖ La capacité de réponse leydigienne (test à la HCG).
- ❖ La réceptivité locale après administration d'androgènes (test de sensibilisation aux androgènes).

L'origine de l'hypospadias résulte d'un défaut du développement du pénis au cours de la 8e et la 14e semaine de gestation, il est fréquent que les causes de l'hypospadias du aux facteurs beaucoup plus génétiques et hormonaux

Et dans notre série d'étude, il y'a : (22)

Un patient hypospade à cause d'un bloc partiel de l'hormonosynthèse par déficit en 3 betas hydroxystéroïde déshydrogénase qui est une forme rare responsable d'environ 1 à 10% des HCS ; c'est un désordre autosomique récessif touchant les voies de synthèse de tous les stéroïdes actifs dans les surrénales et les gonades.

Un patient hypospade à cause d'un bloc en 5 α -réductase : Le manque de cette hormone, qui transforme la testostérone en DHT, a pour conséquence qu'un nouveau-né 46 XY, en principe un garçon, présente des organes génitaux externes pas « clairement » masculin. Cependant, pendant la puberté, une hormone similaire est produite en masse et active alors le développement d'organe génital externe typiquement mâle.

Un patient hypospade à cause d'une insensibilité aux androgène : Dans le contexte d'une résistance partielle, le corps d'un enfant né 46 XY, donc en principe un garçon, ne répond que partiellement à la stimulation des hormones sexuelles masculines, les androgènes. Il sera donc mal virilisé, c'est-à-dire qu'il présentera certains caractères typiquement féminins. Dans le cas d'une résistance complète, l'enfant ne sera pas du tout virilisé et aura donc un aspect typiquement féminin.

Un patient hypospade résultant d'une dysgénésie gonadique : Dans cette situation, les gonades ne sont pas complètement formées. Par conséquent elles ne produisent pas correctement ni les cellules reproductrices ni les hormones sexuelles ce qui provoque un déficit de sécrétion hormonale conduit à un développement anormale des organes génitaux externes.

A partir nos résultats qu'on a trouvé, on peut conclure que l'hypospadias n'est pas bien exploré au tan que c'est une maladie génétique et leur donné étiologique reste inconnu ; aussi il faut prendre a étude la relation entre l'hypospadias et la fertilité ; Historiquement, on considérait que seule l'éjaculation en dehors de la cavité vaginale, du fait d'un méat très postérieur sur une verge très coudée, pouvait contrarier la procréation. Cette fâcheuse conséquence n'est cependant pas sans remède.

Actuellement les hypothèses sur la fertilité relèvent des doutes sur la qualité du sperme.

En effet, les connaissances récentes sur l'épidémiologie et les étiologies des hypospadias laissent penser que la spermatogenèse peut être atteinte.

Ainsi il doit prendre en considération l'état psychologique des patients.

Parmi les répercussions psychologiques on cite (30) :

- Perception générale différente et plus négative.
- Doutes relatifs sur sa masculinité : En réponse à leur impression d'être déficients au niveau génital, certains patients ont l'impression de ne pas être totalement complets en tant qu'homme.
- Anxiétés et craintes de l'intimité sexuelle.
- Retard dans l'adaptation psychosexuelle : les premières expériences à caractère sexuel se produisent plus tardivement pour les hommes avec hypospadias, avec un nombre significativement plus restreint de partenaires sexuels.
- Perturbations psychologiques et interpersonnelles : les chercheurs ont constaté que les hypospades considéraient avoir été, dans leur enfance, plus timides et isolés. Pendant l'âge adulte, ils présentent plus des symptômes de dépression et d'anxiété. Enfin une tendance à la dévalorisation la honte et le faible estime de soi fut observée chez ces sujets.
- Croissance personnelle, acceptation de soi et de son corps : malgré les expériences difficiles, au niveau émotionnel et psychologique, les patients apprennent à s'accepter et d'accepter leur corps facilité par une aide ou un soutien psychologique, d'où l'intérêt de sensibilisation des professionnels de santé mais aussi des membres de la famille.

Conclusion

L'hypospadias est une malformation congénitale en fréquence croissante qui doit être prise en charge dès le plus jeune âge de la vie par une équipe multidisciplinaire. Son étiologie est multifactorielle (génétique, endocrinienne et environnementale) et ses formes cliniques sont variées.

Le manque d'information dans les cas d'hypospadias antérieur et moyen et sa considération comme correction chirurgicale esthétique est noté avec force.

Les médecins et les chercheurs axent leur intérêt surtout sur les cas d'hypospadias postérieur comme étant des cas très grave probablement dûs à une malformation d'origine génétique, hormonale et parfois environnemental.

Notre étude est menée sur 64 patients entre les années 2017 et 2021 au service de chirurgie infantile à l'hôpital de Beni Messouss et Mustafa Bacha, nous a permis de dégager certaines conclusion :

- 44%(28cas) hypospadias postérieur, 51%(33 cas) hypospadias antérieur, 5%(3cas) hypospadias moyen.
- L'âge de découverte entre (>1) et 6 ans, plus élevé à l'âge de 3 ans.
- Une mal détermination du sexe de sept cas hypospadias postérieur
- L'absence d'examen caryotype chez l'hypospadias antérieur et moyen.
- La majorité des cas d'hypospadias postérieur associe à des malformations testiculaires, d'où la cryptorchidie est le plus fréquente.
- La coudure est la malformation de la verge associé la plus fréquente chez l'hypospadias postérieur (19 cas), hypospadias antérieur (5 cas).
- La négligence de l'examen interrogatoire clinique.

Recommandations :

D'après notre conclusion, on recommande les médecins :

- Prennent en considération la réalisation de caryotype pour la bonne détermination de sexe, et pour la détection des mutations.
- Prennent à étudier l'hypospadias antérieur et moyen de la même façon que l'hypospadias postérieur et suivent les mêmes étapes d'études avec celle-ci pour mieux comprendre l'anomalie.
- Prennent l'importance de l'examen clinique,

Références

- (1) Ottolenghi C, Omari S, Garcia-Ortiz JE, Uda M, Crisponi L, Forabosco A, et al. Foxl2 is required for commitment to ovary differentiation. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2053-62.
- (2) Chapitre 13 : Développement de l'appareil uro-génital (2014) P : 2,11
- (3) Wang Z et al Complete androgen insensitivity syndrome in juveniles and adults with female phenotypes. *J Obstet Gynaecol Res.* September 2014; 40(9): 2044–2050.
- (4) PAPAREL P., MURE P.Y., MARGARIAN M., FEYAERTS A., MOURIQUAND (2001). Approche actuelle de l'hypospadias chez l'enfant. *11:741-751.*
- (5) Lund L, Engebjerg M C, Pedersen L, Ehrenstein V, Norgaard M, Henrik Toft Sorensen H T. Prevalence of Hypospadias in Danish Boys: A Longitudinal Study, 1977–2005. *European Urology, In Press, Corrected Proof, Available online 13 January 2009.* ET Caione P. Prevalence of Hypospadias in European Countries: Is It Increasing *European Urology, In Press, Uncorrected Proof, Available online 4 February 2009.*)
- (6) DEBBARH FATIMA ZAHRA. (2009) Hypospadias Chez l'enfant, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, thèse doctorat en médecine. P : 4
- (7) A. HAROUCHI, M. FEHRI ; H. SIBAI ; M. YAAKOUBI : L'urologie pédiatrique au Maroc. Etat des lieux et perspectives (p 10-11). Hôpital d'Enfants de Casablanca ; CHU Ibn Rochd.
- (8) AMINOUS SARA. (2016) Le syndrome d'insensibilité aux androgènes à propos de deux cas. Thèse du doctorat en médecine, Université Mohammed V-Rabat :P 30,P 31
- (9) Ph. PAPAREL, P-Yves MURE, C. GARIGNON, P. MOURIQUAND : Translation uréthrale de Koff : à propos de 26 hypospades présentant une division distale du corps spongieux. *Progrès en Urologie* (2001), 11, 1327-1330.
- (10) Faraj J. (2015).Apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire dans les troubles de différenciation sexuelle (A propos de 62 cas). Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Fès.
- (11) Baskin LS, *J Urol* Mar. (2000).Hypospadias and urethral development.163 (3):951-6.
- (12) Van der Werff JF, Nievelstein RA., Brands E, Luijsterburg AJ, Vermeij-Keers C. (2000)Normal development of the male anterior urethra. *Teratology* Mar; 61(3):172-83.
- (13) Grapin Ch. (2003).Organogénèse et anatomie chirurgicale de la verge. Monographie du Collège Nationale de Chirurgie Pédiatrique. Hypospadias. Edition Sauramps Médical.
- (14) Pierre-Guy LEGAL. (2012).Evaluation anatomique de l'hypospadias antérieur et moyen chez l'enfant. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Faculté de médecine Henri Warembourg : P 9

- (15) Parker KL, Schimmer BP, Schedl A. Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci* 1999 Jun;55(6-7):831-8.
- (16) moog.R. Malformations congenitales de la verge . emc(elsevier masson sas,paris) , pediatrie, 4-083-d-40,2007.
- (17) H. DODAT Hypospadias Collège Hospitalo-Universitaire de Chirurgie Pédiatrique 1998
- (18) moog.R. Malformations congenitales de la verge . emc(elsevier masson sas,paris) , pediatrie, 4-083-d-40,2007.
- (19) PH . VAYSSE ET J. MOSCOVICI : Hypospadias. Monographie du collège national de chirurgie pédiatrique. Sauramps Médical, Montpellier, 2003.
- (20) Wang Z et al Complete androgen insensitivity syndrome in juveniles and adults with female phenotypes. *J Obstet Gynaecol Res.* September 2014; 40(9): 2044–2050.
- (21)Mr.Abderrazak BENDADDA.(2013).La Spongioplasye Dans Le Traitement De L'hypospadias
- (22)M.YOUSSOUF ABDOULAYE DOUMBIA. (2014). Prise En Charge De L'hypospadias Dans Le Service D'urologie Au Chu Gabriel Toure, these du doctorat en medecine, universite des sciences, des techniques et des technologies de bamako (usttb).
- (23) Rider, C.V. et al. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of «antiandrogens » on male rat reproductive development. *Toxicol Pathol* 37, 100-113 (2009).
- (24) Glenister, T.W. The development of the utricle and of the so-called « middle » or « median » lobe of the human prostate. *J. Anat* 96, 443-455 (1962).
- (25) Mr. Yassine CHERRADI. (2012). La technique de duckett dans la prise en charge de l'hypospadias postérieur actualités thérapeutiques et discussion des résultats de la littérature. Thèse de médecine, Université Mohammed V.
- (26)H. DODAT Hypospadias Collège Hospitalo-Universitaire de Chirurgie Pédiatrique 1998
- (27) Lalla Mariam HMDCHAT (2009).l'hypospadias chez l'adult.thèse doctorat ,université CADI AYYAD –MARRAKCH-
- (28) C. Bouvattier ; C-L. ay ;P.Bougnères ;P.Chatelain : Comment orienter la démarche diagnostique devant un hypospadias. *Archive de pédiatrie* (2009) ; 16 : 948-950.)
- (30) Rider, C.V. et al. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of «antiandrogens » on male rat reproductive development. *Toxicol Pathol* 37, 100-113 (2009).

