

Anomalies congénitales du développement génito-sexuel (DSD)

pierre.mouriquand@chu-lyon.fr

DESC 2012



De qui parle t-on ?

- Des enfants **46,XY** insuffisamment virilisés (46,XY DSD)
 - IPA / ICA
 - Hypospadias
- Des enfants **46, XX** virilisées
 - Essentiellement HSC
- Les **énigmes gonosomiques**
 - Ovotesticular DSD
 - Dysgénésies gonadiques et déficiences du matériel Y



DSD nomenclature (Chicago 2005)

■ Previous

- **Intersex**
- Male pseudohermaphrodite
- Undervirilized XY male
- Undermasculinized XY male

- Female PH
- Overvirilized XX female
- Masculinized XX female

- True Hermaphrodite

- XX male or XX sex reversal

- XY sex reversal

■ New

- **Disorders of Sex Development**

- 46,XY DSD

- 46,XX DSD

- Ovotesticular DSD

- 46,XX testicular DSD

- 46,XY complete gonadal dysgenesis

Contexte et controverses

- En **période néonatale**, l'évaluation et la décision sont conduites par l'équipe médico-chirurgicale et les parents **sans consulter le patient** lui-même.
- Les recommandations actuelles conseillent une **assignation du genre précoce** sur des critères biologiques, anatomiques, fonctionnels et sociaux.
(consensus meeting – Chicago 2005)
- Le **timing** de la chirurgie est discuté.
- Le **défi** est de faire un choix du genre qui s'accorde avec les **identités** de l'individu.

Les dilemmes

- **Dans le groupe 46,XX DSD**
 - HSC sévèrement virilisées
- **Dans le groupe 46,XY DSD**
 - Déficit en 17β hydroxy steroid deshydrogenase
 - 5α reductase
 - IPA
 - Déficit en GH/ insensibilité
- **Enigmes gonosomiques**
 - DGM
 - Ovotesticular DSD
- **DSD non-hormonales**
 - Exstrophie



Les HSC sévèrement virilisées ou de diagnostic tardif

46,XX DSD

46,XX HSC sévèrement virilisée

- Diagnostic tardif
- Milieu culturel
- Résultats à long terme

46,XX testicular DSD – SRY-



46,XX DSD

ICA / IPA

46,XY DSD

Déficit en 5 α réductase

- Assignation fille
 - Si et quand enlever les gonades?
 - Est-ce que les gonades doivent être préservées jusqu'à que le patient soit complètement informé?

- Assignation garçon
 - Est-ce que développement du TG est satisfaisant avec le traitement local par la DHT?
 - Quels sont les résultats à long terme en République Dominicaine, dans la bande de Gaza, en Nouvelle Guinée?

Déficit en 5 α reductase

[Cai LQ](#) et al. **5 alpha-reductase-2 gene mutations in the Dominican Republic.**
[J Clin Endocrinol Metab.](#) 1996: **Guevo doce**

[Imperato-McGinley J](#) et al. **A cluster of male pseudohermaphrodites with 5 alpha reductase deficiency in Papua New Guinea.**
[Clin Endocrinol \(Oxf\).](#) 1991: **Kwalatmala**

[Imperato-McGinley J](#) et al.
The prevalence of 5 alpha-reductase deficiency in children with ambiguous genitalia in the Dominican Republic.
[J Urol.](#) 1986

[Imperato-McGinley J](#) et al. **Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5alpha-reductase deficiency.** [N Engl J Med.](#) 1979

- **Vers un 3^{ème} sexe?**
 - Bande de Gaza
 - République Dominicaine
 - Nouvelle Guinée

45,XO/46,XY dysgénésie gonadique mixte:
Asymétrie génitale

Ovotesticular DSD



DSD non-hormonales

- CEE
 - Exstrophie du cloaque
 - Assignation du genre
- Phalloplastie

L'évaluation morphologique (« DSD phenotyping »)

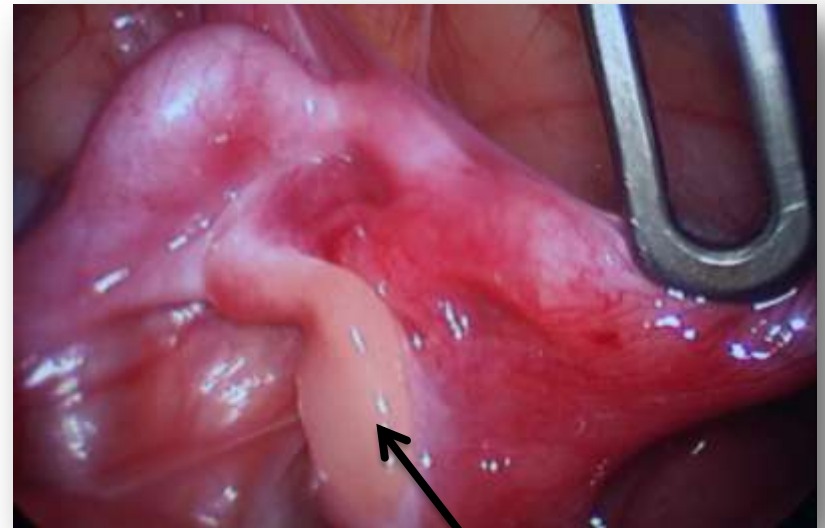
- Trois étapes critiques:
 - **Evaluation initiale**
 - Anatomie des DSD
 - Biologie des DSD
 - **Chirurgie des DSD**
 - Si, quand et comment
 - **Evaluation des résultats**

Evaluation des OGE

- Tubercule génital
 - Longueur / diamètre
 - Division du corps spongieux
 - Position du méat
 - Coudure
- Asymétrie des OGE
- Fusion des bourrelets génitaux
- Gonades
 - Palpable / non palpable
- Distance ano-génitale

Evaluation des OGI (endoscopie / laparoscopie)

- Urèthre
 - Mâle (veru montanum)
 - Femelle
- Confluence uréthro-mullerienne
- Cavité mullérienne
- Gonades
- Uterus
- Trompes et déférents



Streak gonad

Identités

- Trois identités principales:
 - **Identité Sexuelle Individuelle**: Ce que l'individu pense être, homme ou femme ou un peu des deux.
 - **Identité Sociale = genre**: Le regard de la société sur l'individu = **Visibilité sociale**
 - **Identité comportementale**: Direction de l'attirance érotique
- ISI et IC (identités subtiles) ne sont pas visibles à la naissance
- Le Genre est un concept sociétal et est **binaire**

Identité sociale (Genre)

- Pourquoi la société donne t-elle un genre à l'individu ?
 - Pour rendre l'individu **visible** dans le **miroir social** pour permettre à l'individu d'**exister**
(étymologie: sistere ex = se tenir dehors)
- Comment ?
 - Anatomie du dehors (partie visible de l'iceberg) à la naissance



Quand y a-t-il problème?

- Quand l'anatomie extérieure est ambiguë
- Quand l'anatomie extérieure et intérieure diffèrent
- Quand l'anatomie et la biologie diffèrent
- Quand il y a divorce entre l'ISI et le genre



Critères pour l'assignation du genre

- **Sexe intérieur**
 - Sexe génétique
 - Sexe gonadique
 - Sexe hormonal
- **Sexe extérieur**
 - Taille du tubercule génital
 - Cavité mullérienne
- **Sexe fonctionnel**
 - Fertilité potentielle
 - Relations sexuelles potentielles
- **Sexe social**
 - Milieu (Education)
 - Le regard de la mère +++++



Pourquoi un garçon est un garçon et
une fille est une fille?

- La pression génétique
- La pression hormonale
- La pression anatomique et chirurgicale
- La pression sociale
- La pression éthique
- La pression judiciaire

Observational based medicine

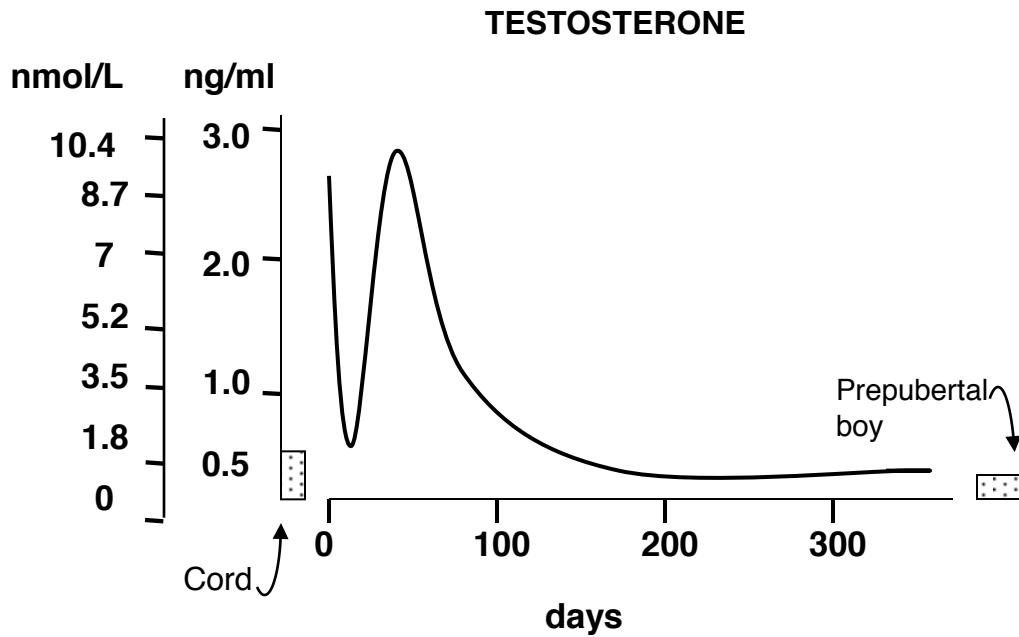
La pression génétique

- Pas de relation connue entre gènes et ISI
- ICA
- 46,XX testicular DSD
 - SRY -

La pression hormonale

- Identité comportementale et 46,XX HSC
 - Androgénisation du cerveau?
 - Attraction homosexuelle (Gastaud F et al 2007)
- 46,XX HSC: ISI
souvent solidement féminine

Le pic de Testostérone et sexualization du cerveau ?



Maguelone Forest



46,XY avec un déficit en 17 β hydroxysteroid deshydrogenase
A la naissance

Photos: Michel David

46,XY avec un déficit en 17 β hydroxysteroid deshydrogenase
À 17 ans



ISI solidement féminine

Fadime



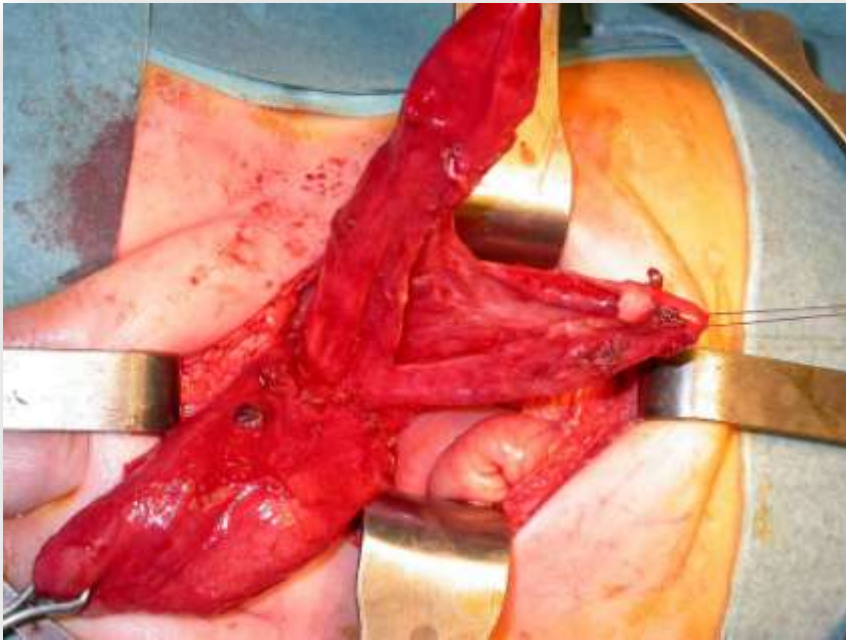
Identité sexuelle féminine solide

Pression anatomique et chirurgicale

Taille du tubercule génital ?

- **Micropenis:** Série de Woodhouse = Pas d'instabilité de l'ISI
- Le cas de **John and Joan**
- **46,XY exstrophies du cloaque** élevées en fille: Ajustement psychologique désastreux
- **Phalloplastie**

Pression anatomique La cavité mullérienne



Relations sexuelles potentielles & fertilité

Pression chirurgicale

- D'un point de vue chirurgical, il est toujours admis qu'il est plus facile de créer une cavité vaginale qu'une verge
- Phalloplastie

Pressions sociétale et perturbateurs sociaux

- Sociétés à domination masculine
 - Islamic perspective of DSD – Al Jurayyan NA Malays J Med Sci 2011
- Le poids religieux
- Le 3^{ème} sexe: République dominicaine (1:90 5α), Nouvelle Guinée, Bande de Gaza
 - Guevo doce = « testes à 12 ans »
- Mondialisation
- Internet
- Société « normée »



Le miroir social

- Quel est le rôle du **sexe** ?
 - Instrument de reproduction
 - Instrument de plaisir
 - **Identifiant social essentiel** (système binaire) =
Visibilité
 - Monde normé
 - Instrument de domination



La chirurgie est-elle si mauvaise ? - 1

■ Féminisation

- Peu de résultats à long-terme mais plutôt **médiocres**
 - HSC
 - Nordenström A. Curr Opin Pediatr 2011
 - 46,XY élevés en fille
 - Köhler B et al. J Clin Endocrinol Metab 2011
 - DGM
 - Warne GL. Sex Dev 2008
- **Nous évaluons en 2011 les techniques réalisées il y a 20 ans et nos techniques actuelles ne seront jugées que dans 20 ans**
- **Les différences de qualité de prise en charge sont considérables d'un centre à l'autre**

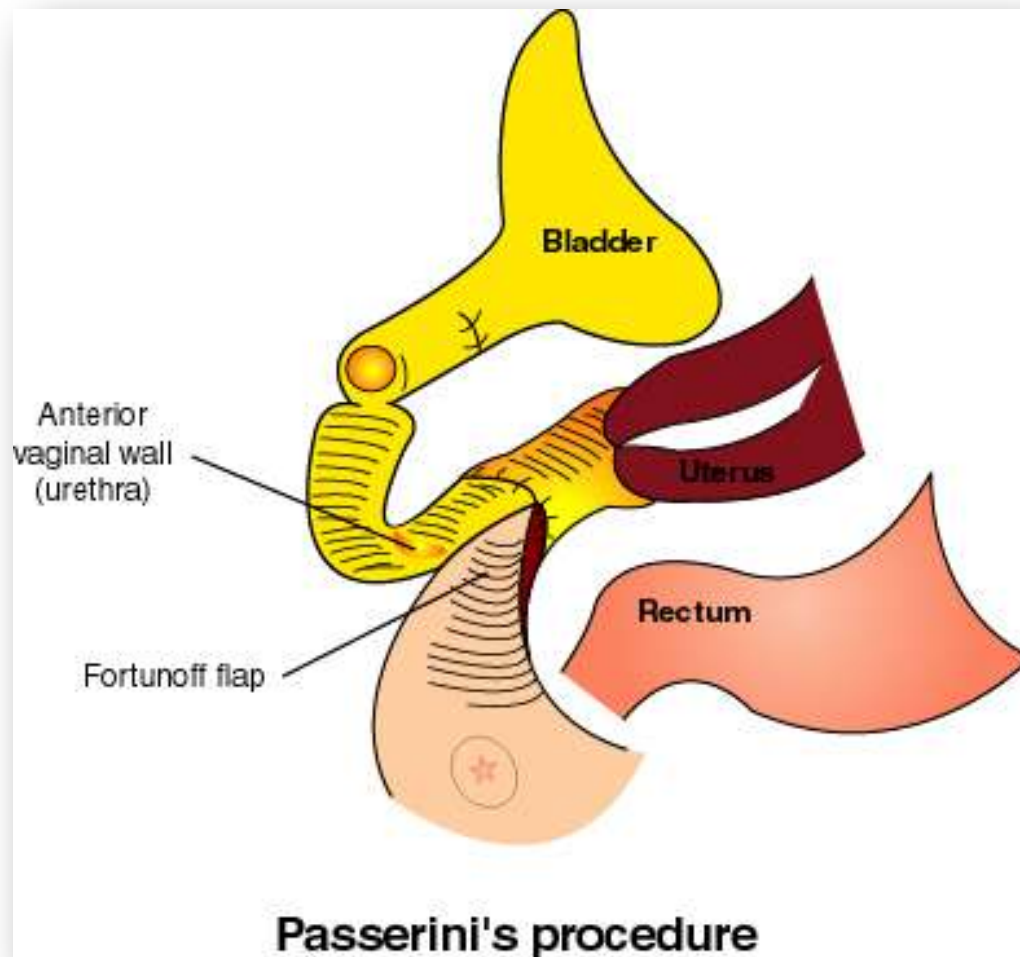
Alternatives ?

- **Ne rien faire** et laisser l'enfant afficher son identité avant l'assignation d'un genre
 - Absence d'image dans le miroir social (en particulier à l'école)
 - L'invisibilité sociale est-elle supportable pour l'enfant ? Pour les parents ?
 - La chirurgie tardive est plus compliquée et particulièrement mal ressentie chez l'adolescent
- **Assignation du genre avec chirurgie différée**

Chirurgie précoce ?

- **Avantages:**
 - Qualité des tissus et de la cicatrisation
 - Soulagement des parents
 - Une des composantes de l'établissement de l'ISI ?
 - Pas ou peu de corticalisation de l'acte chirurgical
- **Inconvénients**
 - Non consultation de l'enfant
 - Reprise chirurgicale à la puberté
 - Réduction de la sensibilité clitoridienne

Progrès des techniques de féminisation



Down-top approach

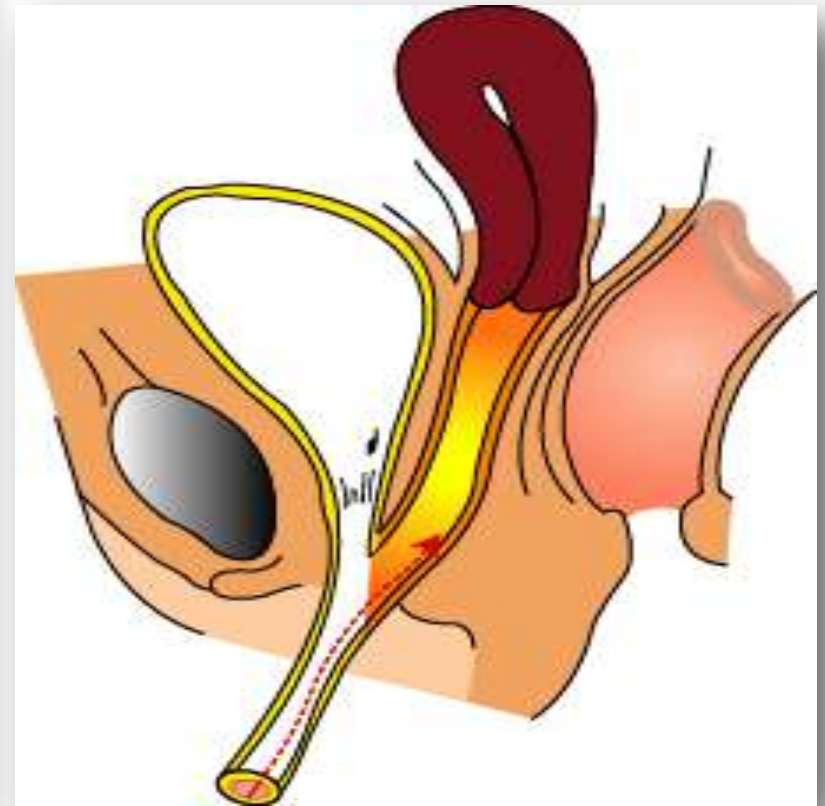
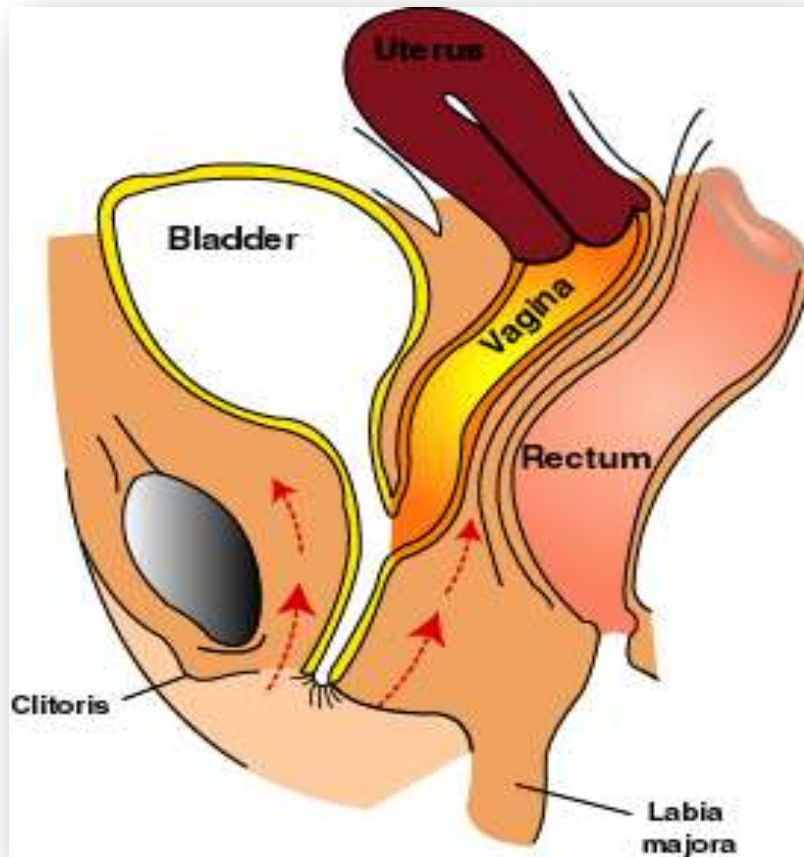
Progrès des techniques de féminisation

Préservation muqueuse

Préservation des nerfs

Down-top approach

Progrès des techniques de féminisation - TUM



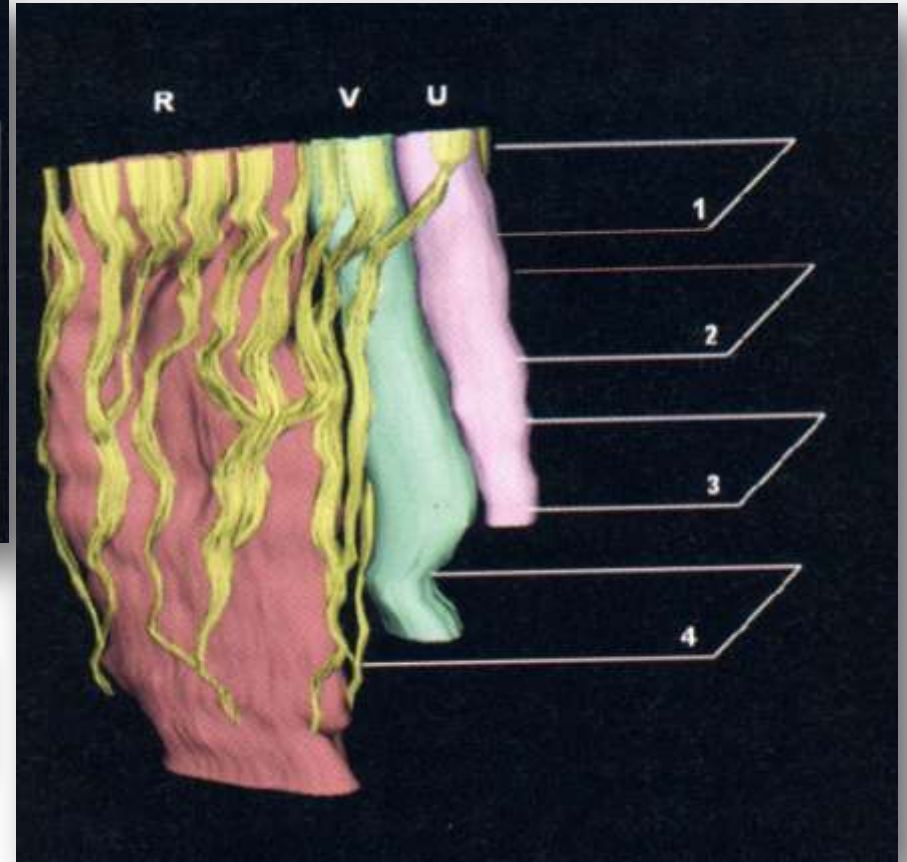
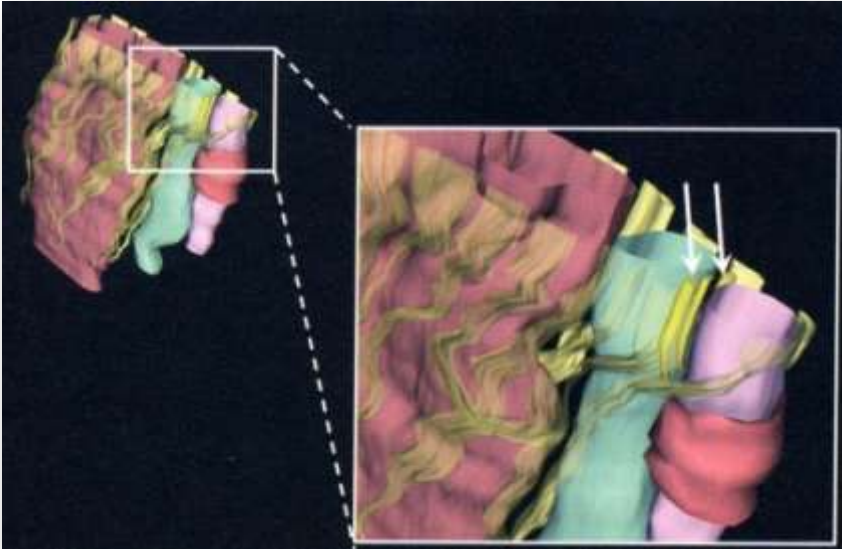
Top-down approach

Progrès des techniques de féminisation TUM

Top-down approach

Photos: Yves Aigrain

Down-top vs. Top-down approach



Neuro-anatomie pelvienne

N. Kalfa, L. Baskin

Epispadias Ransley

Préservation des nerfs et réduction clitoridienne

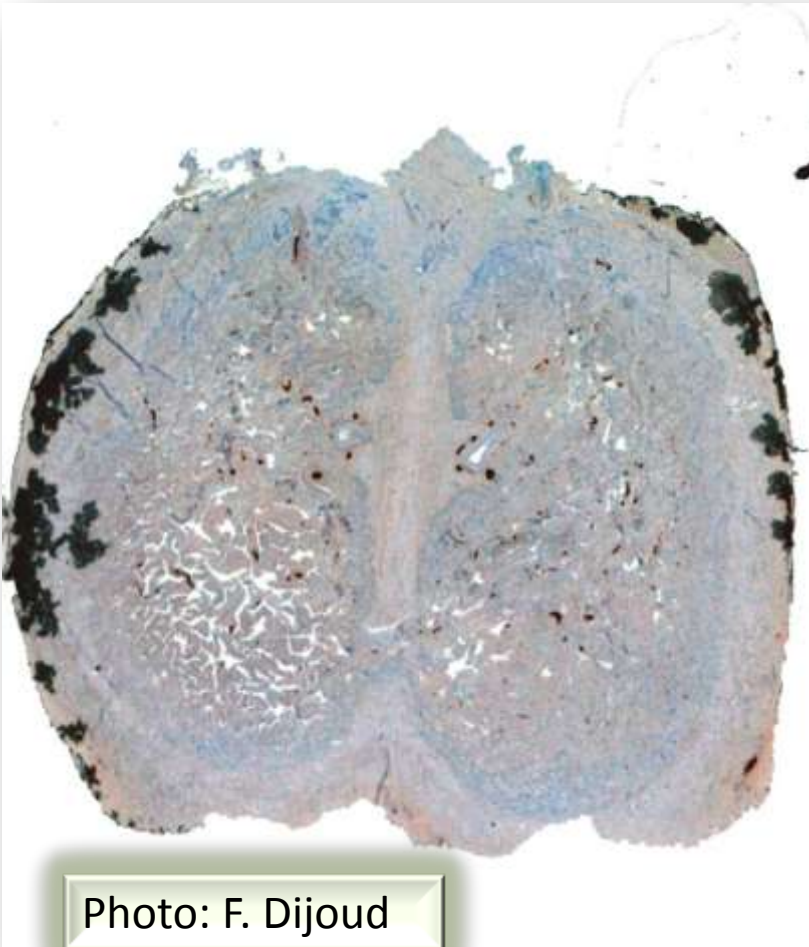


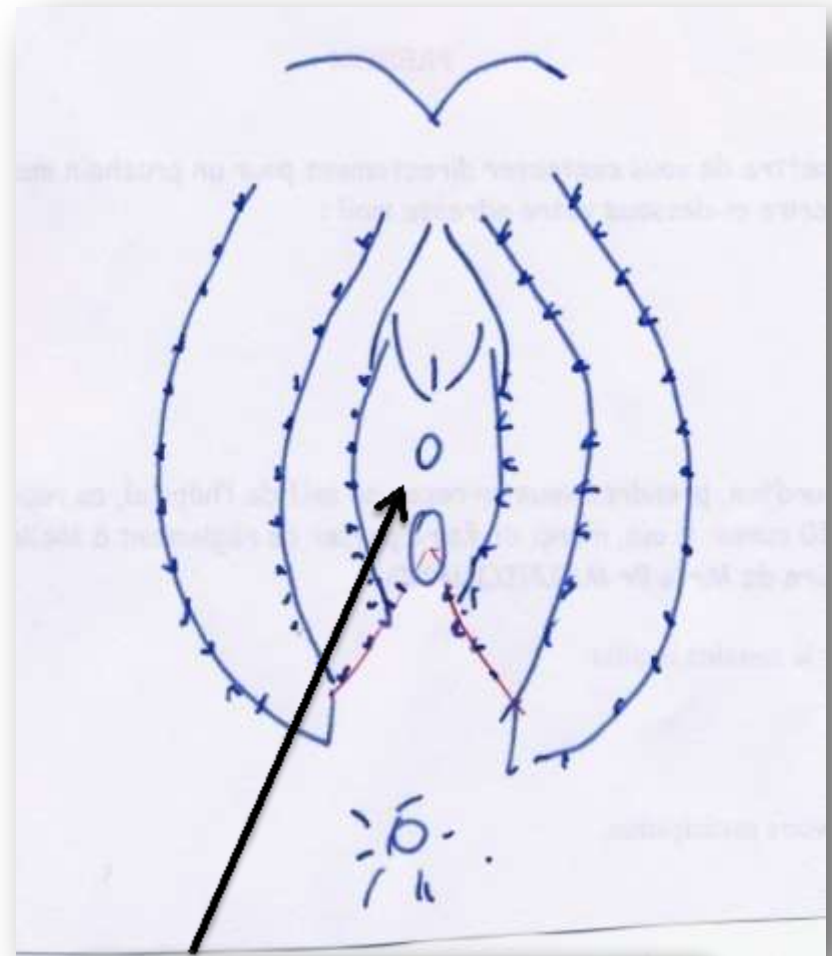
Photo: F. Dijoud

Amélioration esthétique



Introitus muqueux

Reconstruction des
Petites lèvres



Séparation & extériorisation
Du méat urétral et du vagin

La chirurgie est-elle si mauvaise ? - 2

- La chirurgie de l'hypospade
 - Techniques mieux codifiées
 - A long-terme, environ 50% des patients opérés n'écessiteront un geste chirurgical complémentaire

- Phalloplastie
 - Ultra spécialisée
 - Chirurgie à risque



Uréthroplasties: tissus ventraux vs. tissus dorsaux

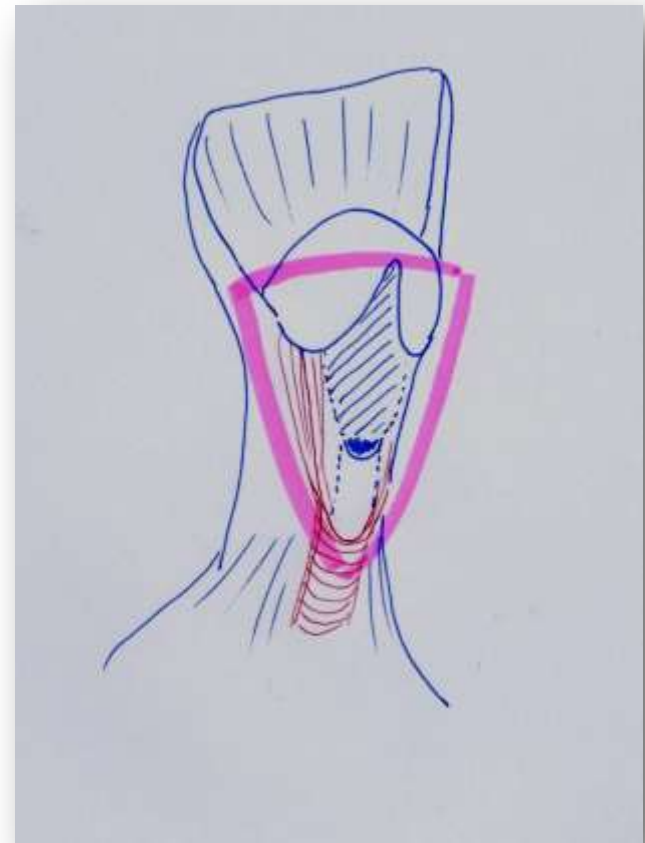
Preputial hood ———

Urethral plate ———

Ectopic
urethral meatus ———

Hypoplastic urethra ———

Division of
the corpus spongiosum ———



Phalloplastie

Photos: Piet Hoebeke

Chirurgien DSD

- La notion de chirurgie d'appareil
 - Hypospade sévère
 - Epispade
 - Dysgénésie gonadique mixte
 - Hyperplasie surrénale congénitale
 - Syndrome de Rokitansky
- L'importance des réseaux de soins nationaux et des centres de référence / compétence
- L'importance des projets internationaux

Conclusions

- Mieux définir les DSD?
 - S'agit-il de **TOUTES** les malformations génitales congénitales ?
 - Ou seules les malformations où il existe une **discordance** entre l'intérieur et l'extérieur, entre le visible et l'invisible ?
- Il est frappant que la partie **la plus cachée** de notre anatomie joue un rôle aussi important dans notre **visibilité sociale**.

Méfions nous de l'arbre qui cache la forêt



- Une prise en charge de DSD inadaptée peut cacher des dizaines de prises en charge adéquates
- Il est des situations où il n'existe pas de bonnes décisions mais peut-être seulement de moins mauvaises

DSD

- Chapitre 2: Le tubercule génital (TG)

Que veut-on savoir sur le TG?

- Pourquoi cet enfant a-t-il un TG insuffisamment développé?
- Est-ce qu'une stimulation hormonal du TG est nécessaire?
- Quelle technique d'uréthroplastie utiliser?
- Comment évaluer le résultat de la reconstruction du TG?

TG hypospade– Qui est coupable?

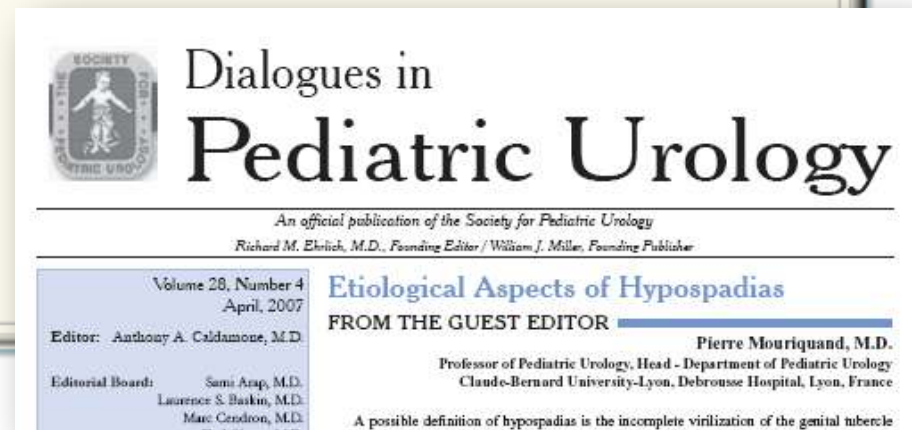
- **L'enfant ?**

- Ses gènes?
- Sa production hormonale (« Dysgénésie gonadique »)
- La régulation hormonale (hypothalamo-hypophyse)
- Les tissus cibles (récepteurs and protéines tissulaires)

- **Le placenta ?**

- **La mère ?**

- **L'environnement ?**



Mother

Placenta

Child

Anomalies

Karyotypes:

46,XY

45,XO;46,XY

Y deficient patients

46,XX; 46,XY

46,XX

Genes:

Isolated gene mutation

Syndromes

LH receptor anomaly

Gonadotropin insufficiency

Gonadal dysgenesis

Pure

Mixt

Ovotesticular DSD

5 α reductase deficiency

CAIS

PAIS

Mesoderm



WT1
SF1

Undifferentiated gonad



SRY
SOX9 ...

Pituitary gland

Testis

FSH
LH

Sertoli

Leydig

WT1
SF1
SOX9

AMH

SF1
LHR

T

DHT

Target tissues

A. receptors

Protein balance
Growth factors

= HYPOSPADIAS

HCG

Aromatase

Hormonal disorders
Tumors
Treatments

Environment

Disruptors

Promotors ?

Quand évaluer un TG hypospade?

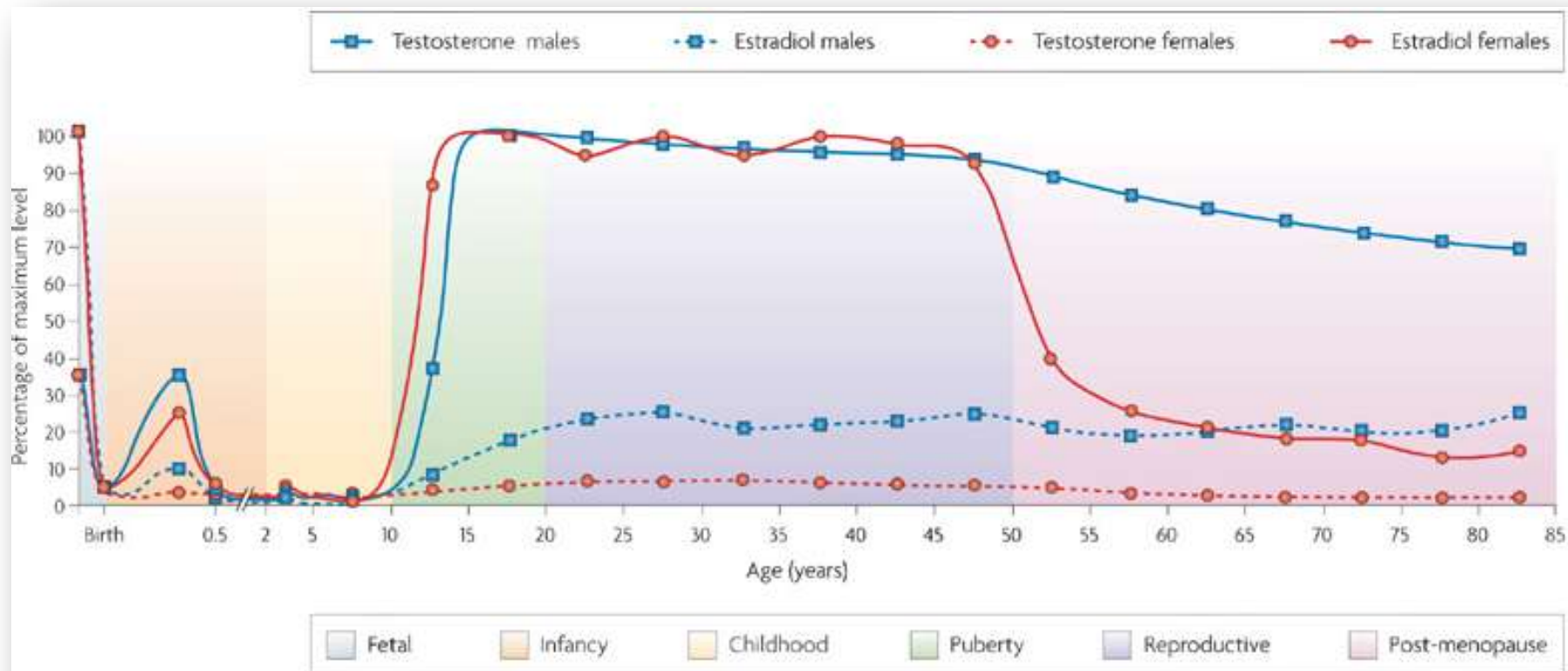
- 4 fenêtres d'évaluation:
 - **Période prénatale**
 - **Evaluation initiale**
 - L'anatomie des DSD (« phenotyping »)
 - La biologie des DSD (« biotyping »)
 - **Chirurgie**
 - Stimulation pré-opératoire
 - Le choix de l'uréthroplastie
 - **Evaluation des résultats**
 - Comment ?
 - Pour combien de temps ?
 - La croissance du TG hypospade

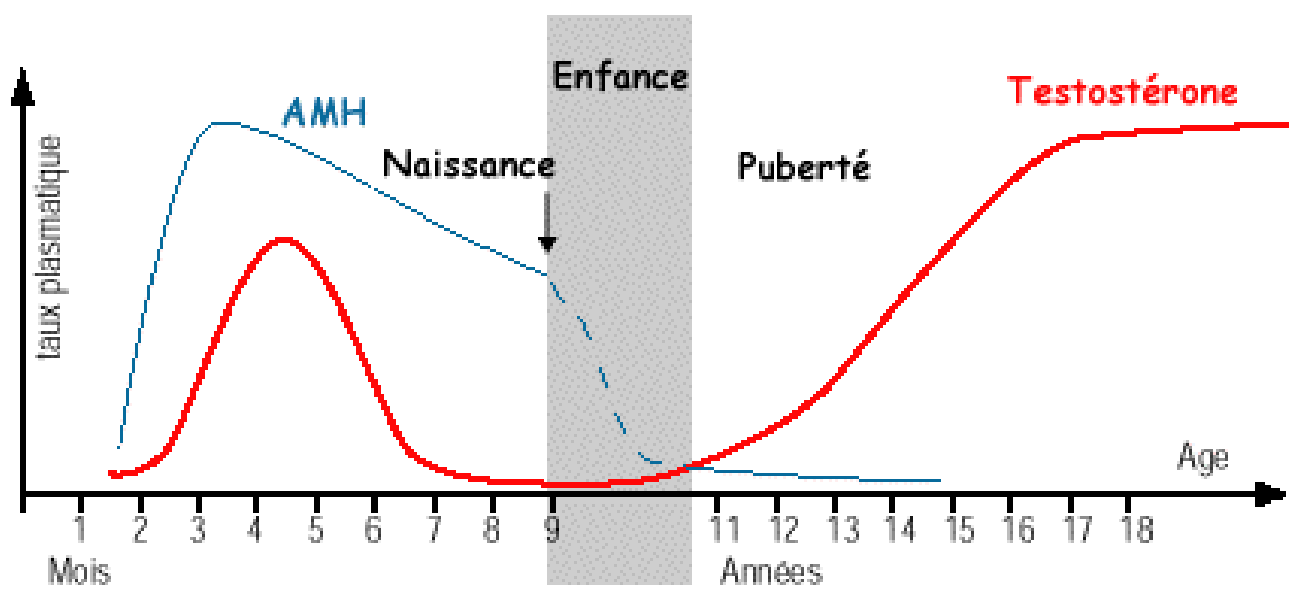
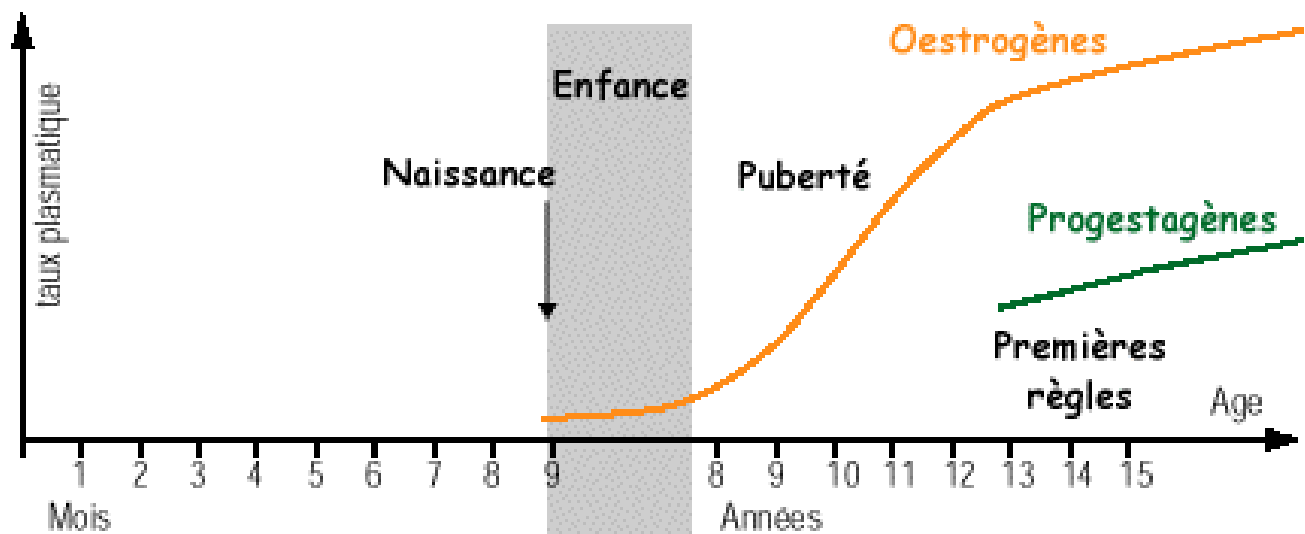
Bilan pré-opératoire des TG hypospades

- **Quels sont les hypospades qui demandent un bilan biologique pré-opératoire?**
 - Hypospade « sévères » ?
 - Hypospades associés à une autre anomalie du développement génital ?
 - Tous les hypospades ou aucun hypospade
- **3 périodes d'information:**
 - Jour 1
 - Minipuberté: Jours 15-90
 - Après 90 jours
- **Quel bilan biologique?**
 - Caryotype
 - Testostérone + précurseurs ? (Leydig)
 - Après stimulation HCG (protocoles multiples)
 - AMH / Inhibine B (Sertoli)
 - FSH / LH (hypophyse)
 - Biopsies gonadiques («Dysgénésie gonadique »)
 - Biologie moléculaire
 - Autres

Ferraz de Souza B, Achermann JC Endocrinology of Hypospadias (“Needle in a haystack” or “Tip of the iceberg”). *Dial Pediatr Urol* 2007 ; 28 : 6-8

Steroids in male and female





EVOLUTION DES TAUX PLASMATIQUES MOYENS D'HORMONES CHEZ LES FILLES (en haut) ET CHEZ LES GARCONS (en bas)

Stimulation hormonale pré-opératoire

- **Quel TG hypospade doit être stimulé?**
 - TG < 25 mm long ? Small glans < 15 mm width ?
- **Quand? Y a-t-il une « fenêtré de masculinization » (« Masculinization window »)?**
 - Croissance optimal du TG
 - Effets secondaires minimum
- **Est-ce que la stimulation est sans danger?**
- **Quels sont les autres hormones potentiellement impliquées dans la croissance du TG?**
 - GH / Facteurs de croissance
 - Oestrogènes ?

La stimulation hormonale pré-opératoire

- Pas de consensus
- 3 traitements rapportés:
 - β HCG
 - Testostérone systémique
 - Dihydrotestostérone
- Les protocoles ne sont pas comparables
- Tous ont un effet positif sur la croissance du TG chez l'enfant

Stimulation androgénique

- Modalités thérapeutiques et timing:
 - No consensus
 - Dialogues in Pediatric Urology 2008
 - Systémique vs. local
 - Chalpathi G. et al - J Pediatr Surg 2003
 - La stimulation locale par la DHT
 - Kaya C. et al - J Urol 2008
 - Roth CC et al – J Urol 2008
 - Nerli RB et al – Pediatr Surg Int 2009

Le choix de l'uréthroplastie

- **Qualité de la gouttière uréthrale:**
 - Large et trophique: Duplay ?
 - Pas si large et trophique:
 - **Uréthroplastie courte**
 - Snodgrass TIP ?
 - Mathieu ?
 - Koff ?
 - **Uréthroplastie longue**
 - Onlay ?
 - Buccal ?
 - **Pauvre**
 - Koyanagi Hayashi ?
 - Asopa – Duckett ?
 - Uréthroplastie en 2 temps (Cloutier Bracka) ?

Evaluation des résultats urologiques fonctionnels

- **Débitmétrie** montre souvent des courbes « obstructives » malgré une reconstruction anatomique satisfaisante
 - L'urodynamique de l'urètre reconstruit est par essence anormale
 - La chirurgie uréthrale entraîne souvent une dyssynergie vésico-sphinctérienne
- **Observation de la miction par les parents** est souvent imprécise (sauf s'ils comparent avec un autre garçon)
- Observation de la miction par le **chirurgien** est souvent biaisée
- **Les impressions de l'enfant sont floues sauf dysurie marquée**
 - Adaptation remarquable de l'enfant à la dysurie
- **Calibration et urethrocytoscopie** ne devraient pas être pratiquées à titre systématique mais seulement en cas de dysurie.

Evaluation des résultats esthétiques et des conséquences psychosexuelles à long terme

- **Esthétique**
 - Subjectif
 - Variations considérables d'appréciation entre chirurgiens et patients
- **Sexualité / Conséquences psychologiques**
 - Peu de publications souvent biaisées

Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. J Urol 2010; 184:1469–1474.

Vidal I, Gorduz DB, Haraux E, et al. Surgical options in disorders of sex development (DSD) with ambiguous genitalia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24:311–324.

Rynja SP, de Jong TP, Bosch JL, de Kort LM. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. J Pediatr Urol 2011.

Complications

- **Mauvais résultats esthétiques**
- **Complications par défaut de cicatrisation:**
 - Fistule
 - Déhiscence
- Complications liées à **une anomalie d'écoulement des urines**
 - Sténose
 - Uréthrocele
 - Dysurie
 - Tissus non-urétraux (compliance uréthrale anormale)
 - Dyssynergie vésico-sphinctérienne
- **Déformation de la verge:** Coudure persistante / Torsion
- **Complications non définies:**
 - Sensibilité du gland

Complications

- **Précoces**
- **Tardives:**
 - Importance du suivi à long terme
 - Beaucoup d'études ont des suivis de moins de 6 mois
 - Pas de nouvelles ne signifie pas bonnes nouvelles
 - Adaptation remarquable à la dysurie
 - Incompétence uréthrale tardive
 - Duplay / TIP
 - La croissance du TG
 - Potentiel de croissance très différent entre tissus dorsaux et tissus ventraux

Baliser la prise en charge des DSD

- Définir l'anatomie des DSD (phenotyping)
 - **Quels sont les cas qui demandent un bilan biologique ? Une stimulation ?**
 - **Choix de l'uréthroplastie**
- Comment interpréter les résultats biologiques (biotyping)
 - **Ce bilan biologique a-t-il des conséquences sur la prise en charge ?**
 - **Peut-on corréliser « phenotyping » et « biotyping » ?**
- Décider si une stimulation hormonale est nécessaire
 - **Est-ce que le traitement par androgènes est logique ? Quand ? Quels en sont ses effets secondaires ?**
- Décider la chirurgie
 - **Est-ce que la chirurgie est nécessaire Qui devrait la faire? Comment ?**
- Evaluer les résultats
 - **Comment et pendant combien de temps ces patients doivent être suivis ?**

DSD

- Chapitre 3: Pour comprendre l'hypospade, il faut comprendre la croissance du TG

Que sait-on sur la croissance du TG?

- Période prénatale
 - Rôle du placenta (HCG)
 - Foetus:
 - Testicules
 - Glandes surrénales
 - Hypothalamo-hypophyse
 - Tissus cibles
 - Mère
 - Environnement
- Mini-puberté: Jour 15 – Jour 90
- Jour 90 – Puberté
- Après la puberté

Les acteurs de la croissance du TG

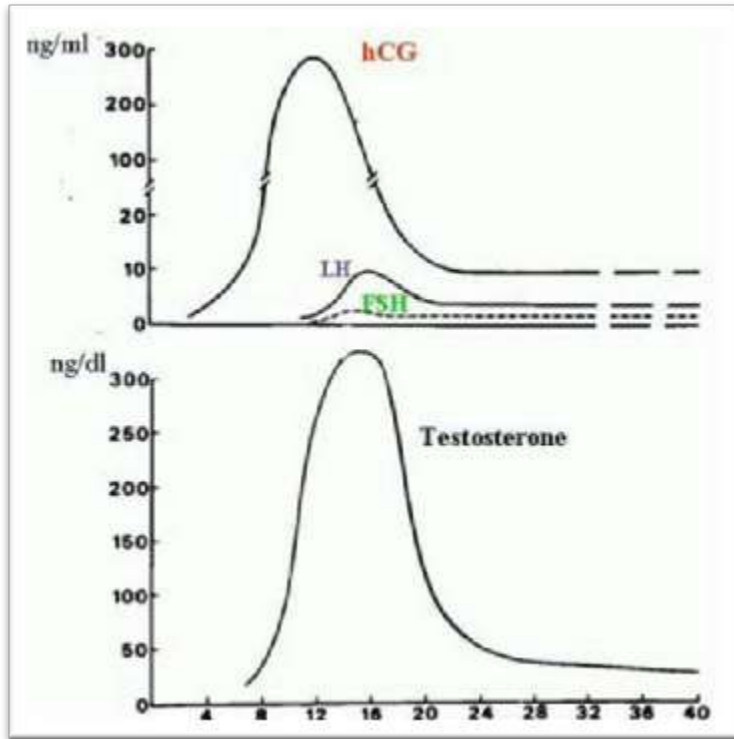
- Quelles sont les hormones impliquées et quand?
 - Fenêtre de masculinisation
 - Placenta : HCG – Aromatase
 - L'hypospade est plus courant en cas d'insuffisance placentaire (Enfants de PPN; grossesses gémellaires)
 - Testicules foetaux: Testostérone
 - Hypothalamo-hypophyse: GH / FSH / LH
 - Tissus cibles: récepteurs / DHT
 - Ano-genital distance
 - Facteurs environnementaux: disrupteurs / promoteurs
 - Autres stéroïdes

Le programme de masculinisation

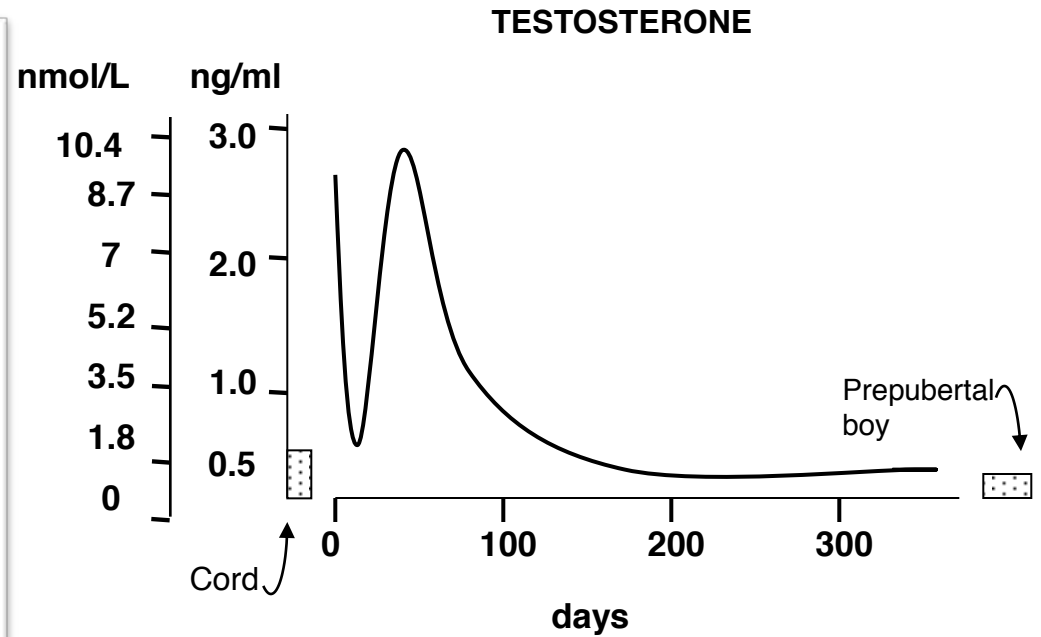
- Programme d'activation des gènes
- Production de stéroïdes
- Fenêtres d'activation des récepteurs
- Le contrôle hormonal central
- Le rôle des surrénales ?
- Environnement ?



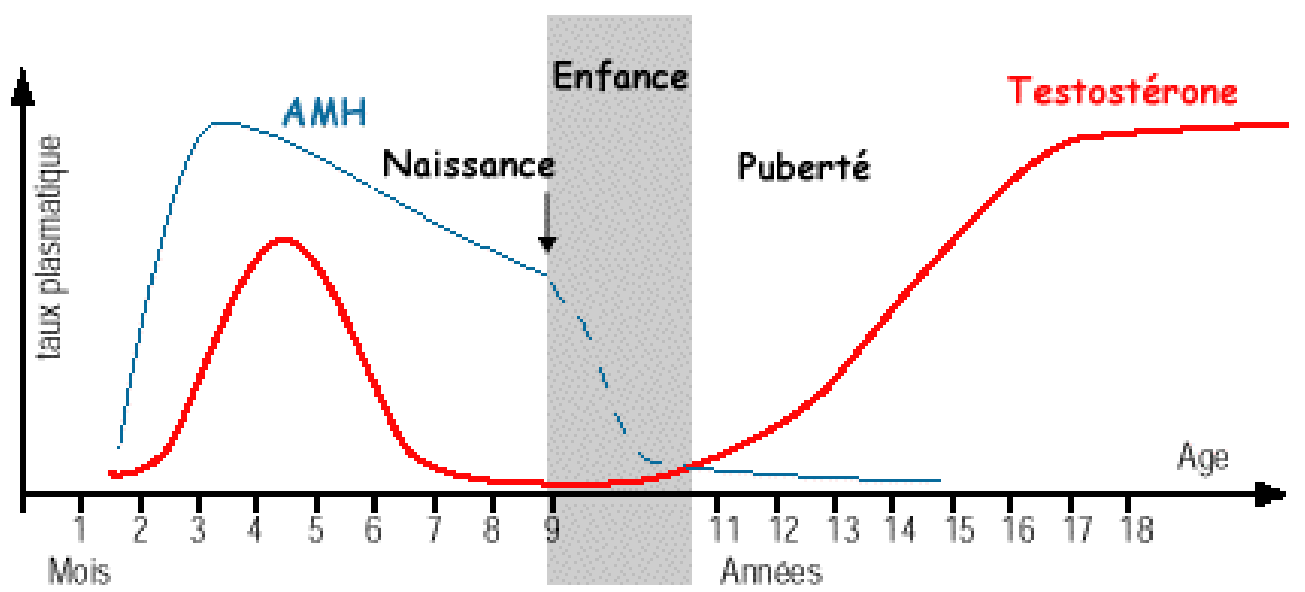
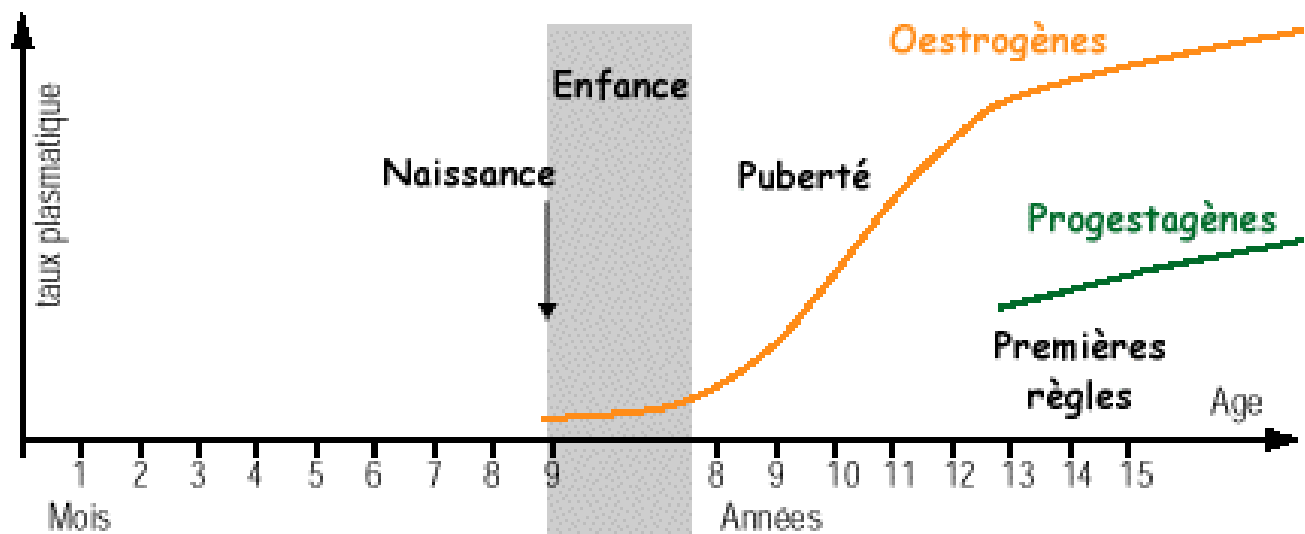
Pre and post natal Testosterone



From Nathalie Josso

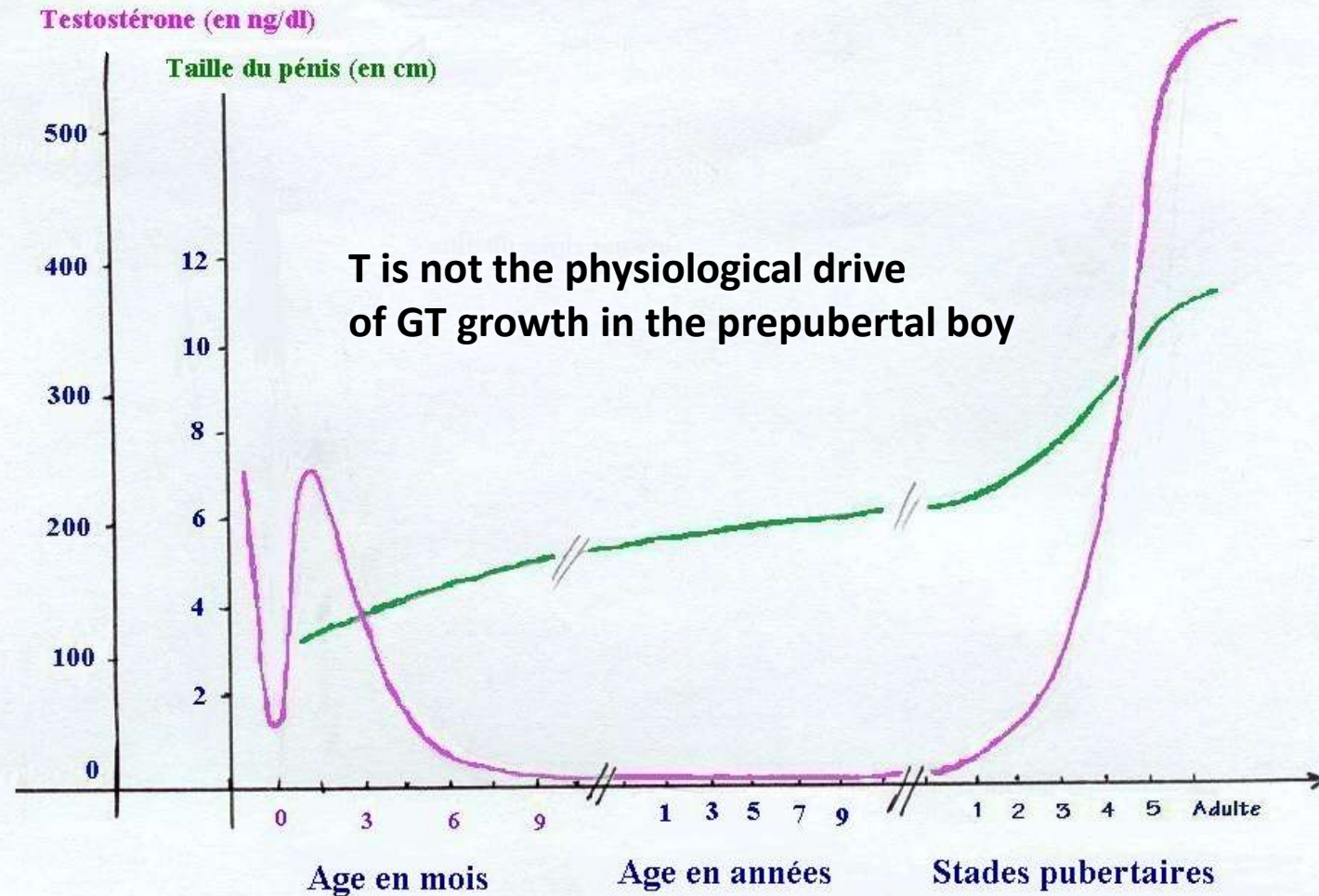


From Maguelone Forest



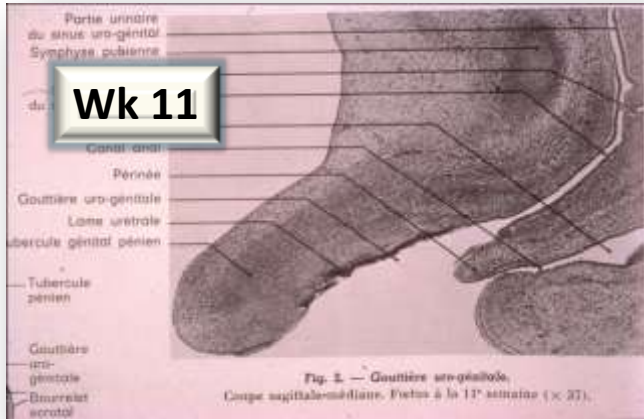
EVOLUTION DES TAUX PLASMATIQUES MOYENS D'HORMONES CHEZ LES FILLES (en haut) ET CHEZ LES GARCONS (en bas)

Taille du TG et sécrétion de testostérone

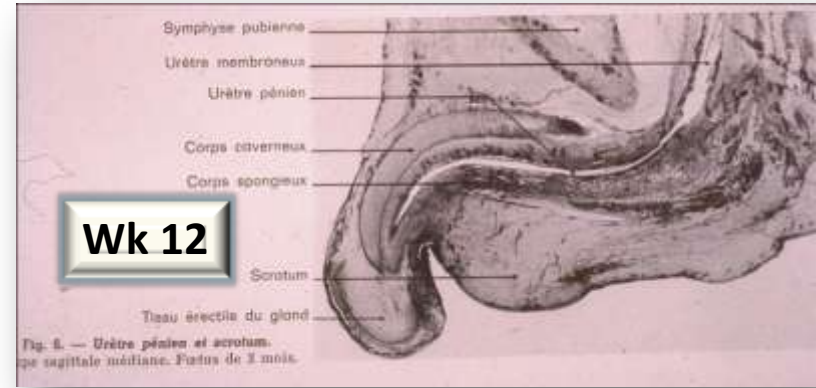


Embryologie

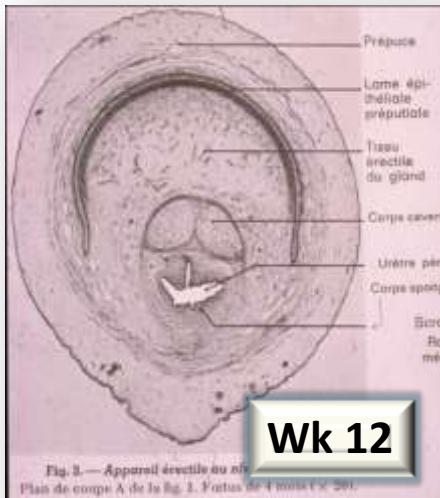
Wk 11



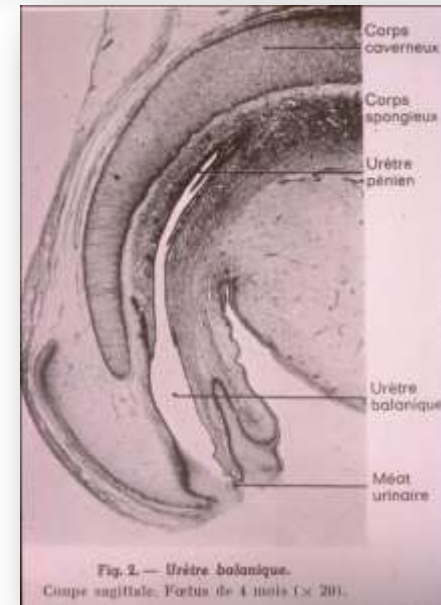
Wk 12



Wk 12

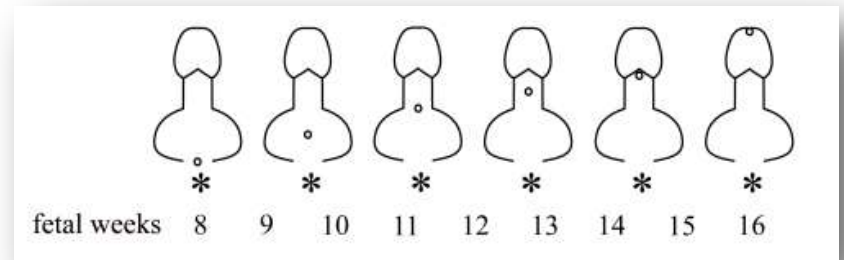


WK 16

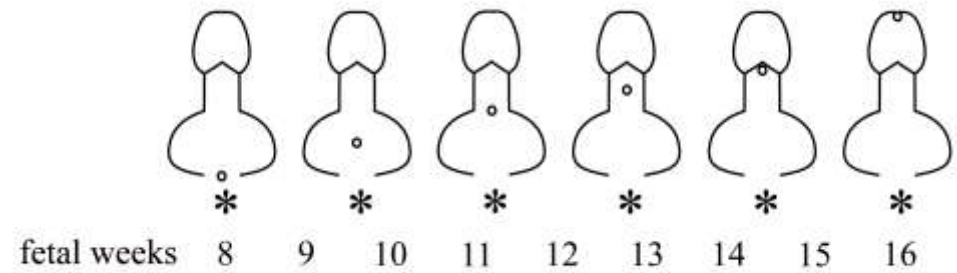
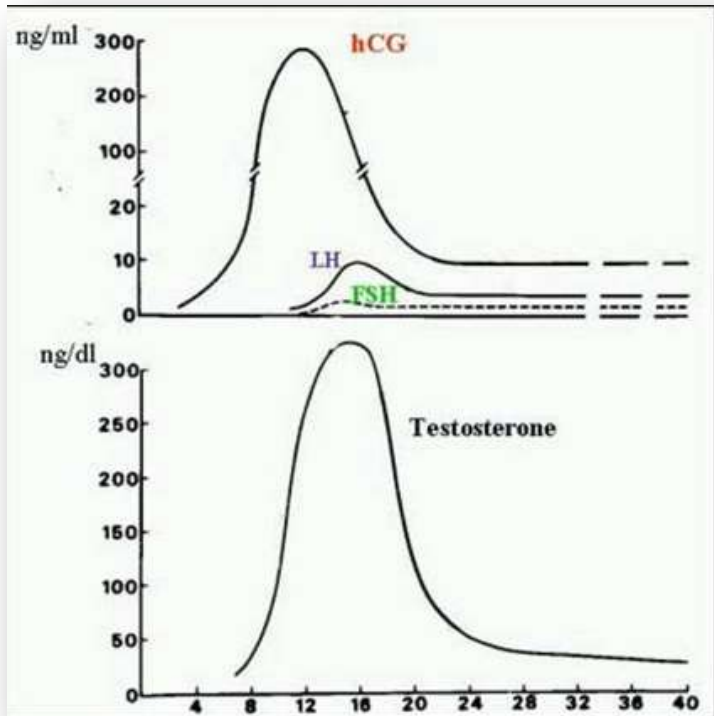


La construction de l'urètre masculin

- Segment horizontal du sinus uro-génital
- Semaines 8-16
- Double mécanismes:
 - Croissance centrifuge de la gouttière uréthrale
 - Tubulisation centrifuge de la gouttière uréthrale



Fenêtre de masculinisation ?



Croissance du TG

Longueur du TG:

An 1: **35 mm**
An 2: 40 mm
An 3: 45 mm
An 7: 50 mm
An 11: **60 mm**

Circonférence du TG

An 1: **32 mm**
An 2: 40 mm
An 3: 50 mm
An 12: **60 mm**

Damon V et al. Pédiatrie 1990
45(7-8):519-522

Lee & Schoenfeld 1943

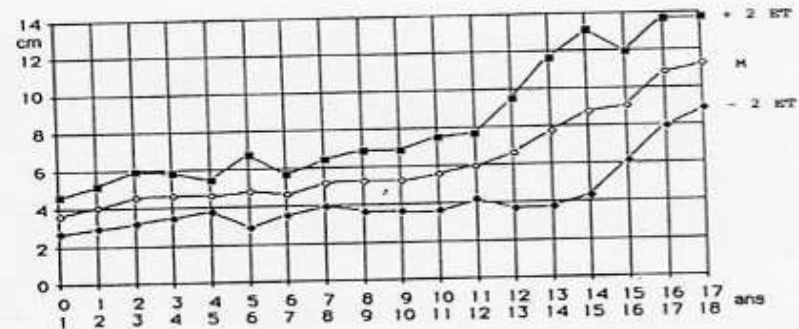


Fig 1. Courbes d'évolution de la longueur de la verge en fonction de l'âge. M: valeurs moyennes; ET: écart type; en abscisse, âge des enfants et adolescents: 0 à 1 an, 1 à 2 ans... 17 à 18 ans.

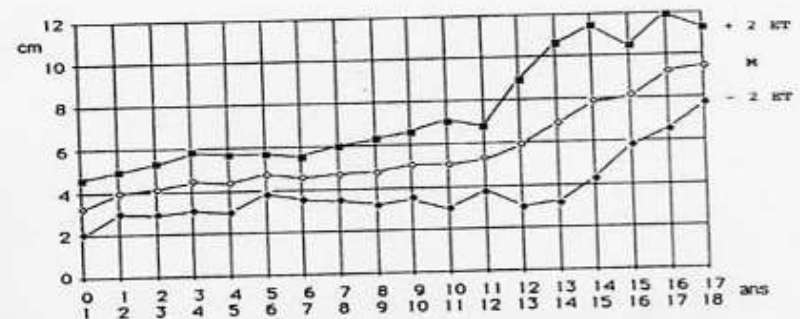
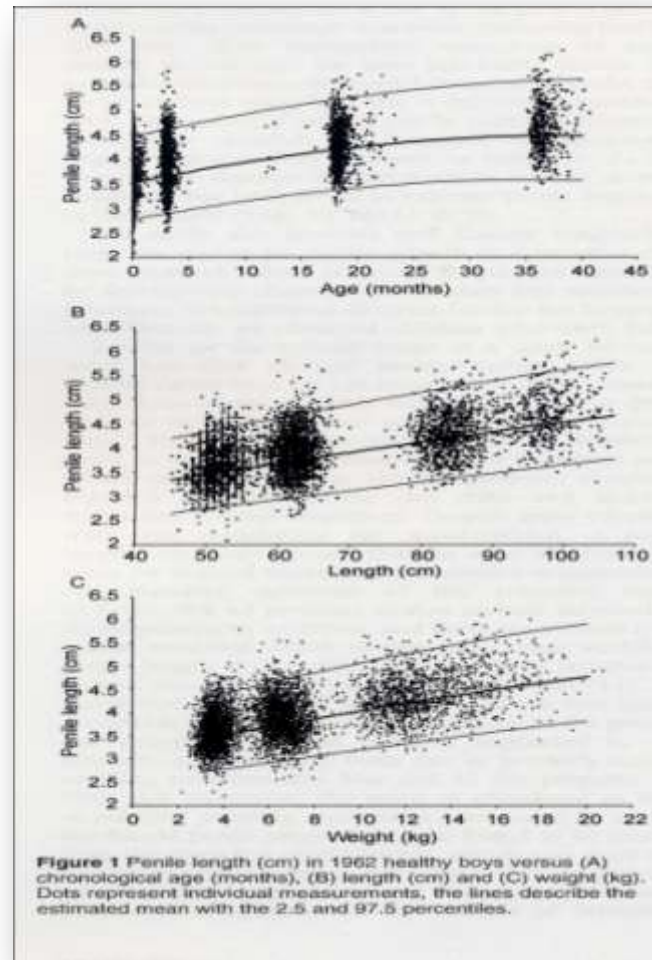


Fig 2. Courbes d'évolution de la circonférence de la verge en fonction de l'âge. M: valeurs moyennes; ET: écart type; en abscisse, âge des enfants et adolescents: 0 à 1 an, 1 à 2 ans... 17 à 18 ans.

Croissance du TG



1962 enfants
« normaux »

Erreurs biologiques et croissance du TG

- **Hypospadias**
- HSC
 - 21 hydroxylase
 - 3β ol
- 17 β hydroxysteroid deshydrogenase (17 β HSD)
- 5 α reductase
- Déficit en GH/ insensibilité à la GH
 - Laron syndrome
- Insensibilité aux androgènes



Ian Davenport

Mother

Placenta

Child

Anomalies

Karyotypes:

46,XY

45,XO;46,XY

Y deficient patients

46,XX; 46,XY

46,XX

Genes:

Isolated gene mutation

Syndromes

LH receptor anomaly

Gonadotropin insufficiency

Gonadal dysgenesis

Pure

Mixt

Ovotesticular DSD

5 α reductase deficiency

CAIS

PAIS

Mesoderm



WT1
SF1

Undifferentiated gonad



SRY
SOX9 ...

Pituitary gland

Testis

FSH
LH

Sertoli

Leydig

WT1
SF1
SOX9

AMH

SF1
LHR

T

DHT

Target tissues

A. receptors

Protein balance
Growth factors

= HYPOSPADIAS

HCG

Aromatase

Hormonal disorders
Tumors
Treatments

Environment

Disruptors

Promotors ?

Hypospadias: Une définition

- Arrêt du développement des tissus formant la face ventrale du TG

Est-ce que les tissus dysplasiques ventraux grandissent ?

Androgen targets

Hypoplastic tissues

Lateral pillar
of spongiosum

Hypoplastic urethra
Not surrounded by spongiosum

Ventral triangular defect

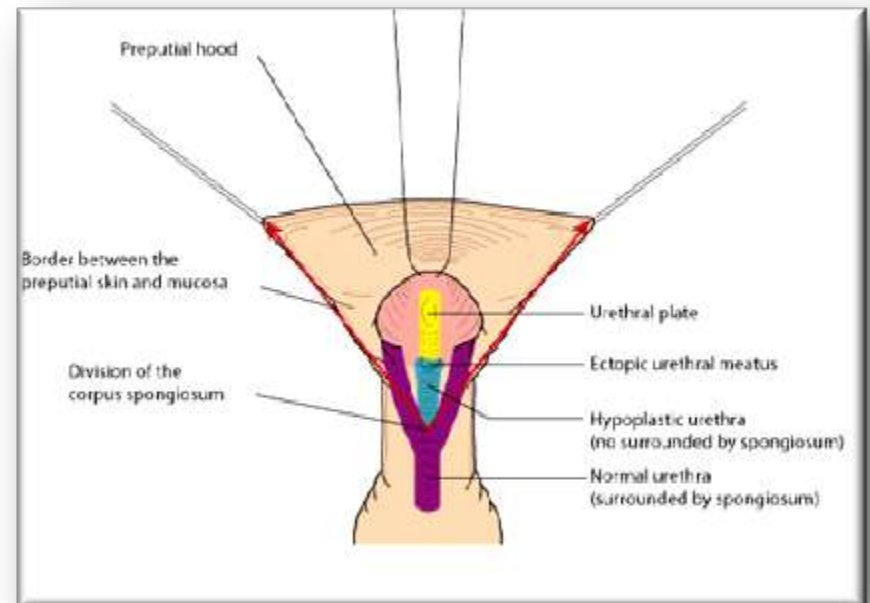
Ectopic meatus

Division of
corpus spongiosum

Incompétence des tissus de la face ventrale du TG?

- **Tissus moins sensibles aux androgènes?**
 - Koff: Croissance différentielle entre face dorsale et face ventrale
- **Reprise chirurgicale tardive après Duplay / TIP urethroplasty**

50 reprises tardives de Duplay en 4 ans
- **Pateforme protéique anormale** des tissus formant la face ventrale des TG hypospades



Comment les tissus de la face ventrale du TG grandissent ils?

- [Koff SA](#), [Jayanthi VR](#).

Preoperative treatment with human chorionic gonadotropin in infancy decreases the severity of proximal hypospadias and chordee.

J Urol. 1999 Oct;162(4):1435-9.

“Most of the increase in length was proximal to the urethral meatus, which moved the meatus distally an average of 11.4 mm. (range 6.0 to 19.0), producing a mean increase of 586% in the distance between the penoscrotal junction and meatus. In contrast, there was no statistically significant increase in penile shaft length distal to the urethral meatus.”

Réponse du TG hypospade aux androgènes

- Les tissus situés en aval de la division du spongieux sont **moins sensibles aux androgènes** que ceux situés en amont ou sur la face dorsale
- Le **spongieux** pourrait être la cible privilégiée des actions stéroïdes hormonales (et par conséquent de la croissance du TG)



Division of the
corpus spongiosum

Plateforme protéique

- Tissues specimens taken from dorsum and ventrum of 20 hypospadias + 2 fetus
- Controls: Normal foreskin

Urethral plate

Hypoplastic urethra

Normal urethra

Hooded prepuce

PROTEINS

RESULTS

VENTRUM

HIGH GELATINASE ACTIVITY
MMP2

LOW CELL JUNCTION PROTEINS
Cadherin E / Claudin 1

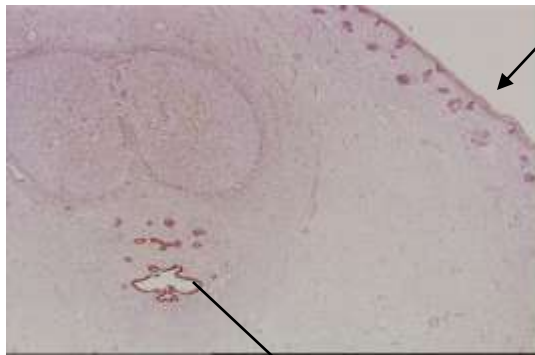
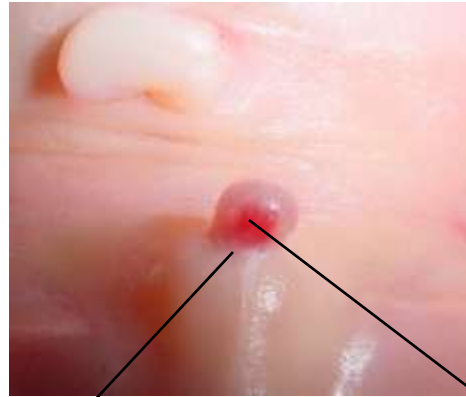
DORSUM
+ CONTROLS

LOW MMP2

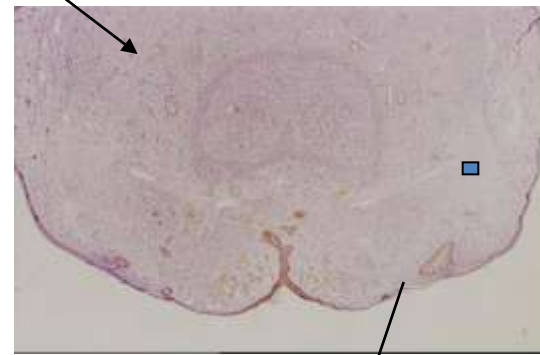
NORMAL CELL JUNCTION PROTEINS

22 week fetus - Hypospadias

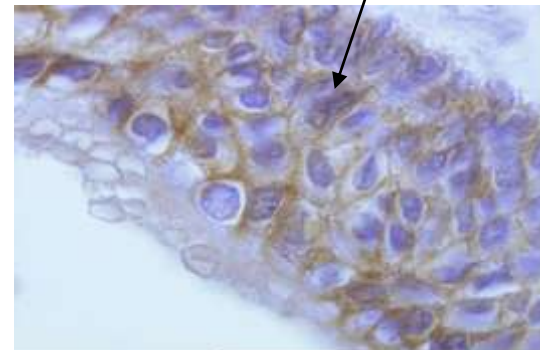
E-Cadherin



x25



x1000



Incompétence uréthrale tardive

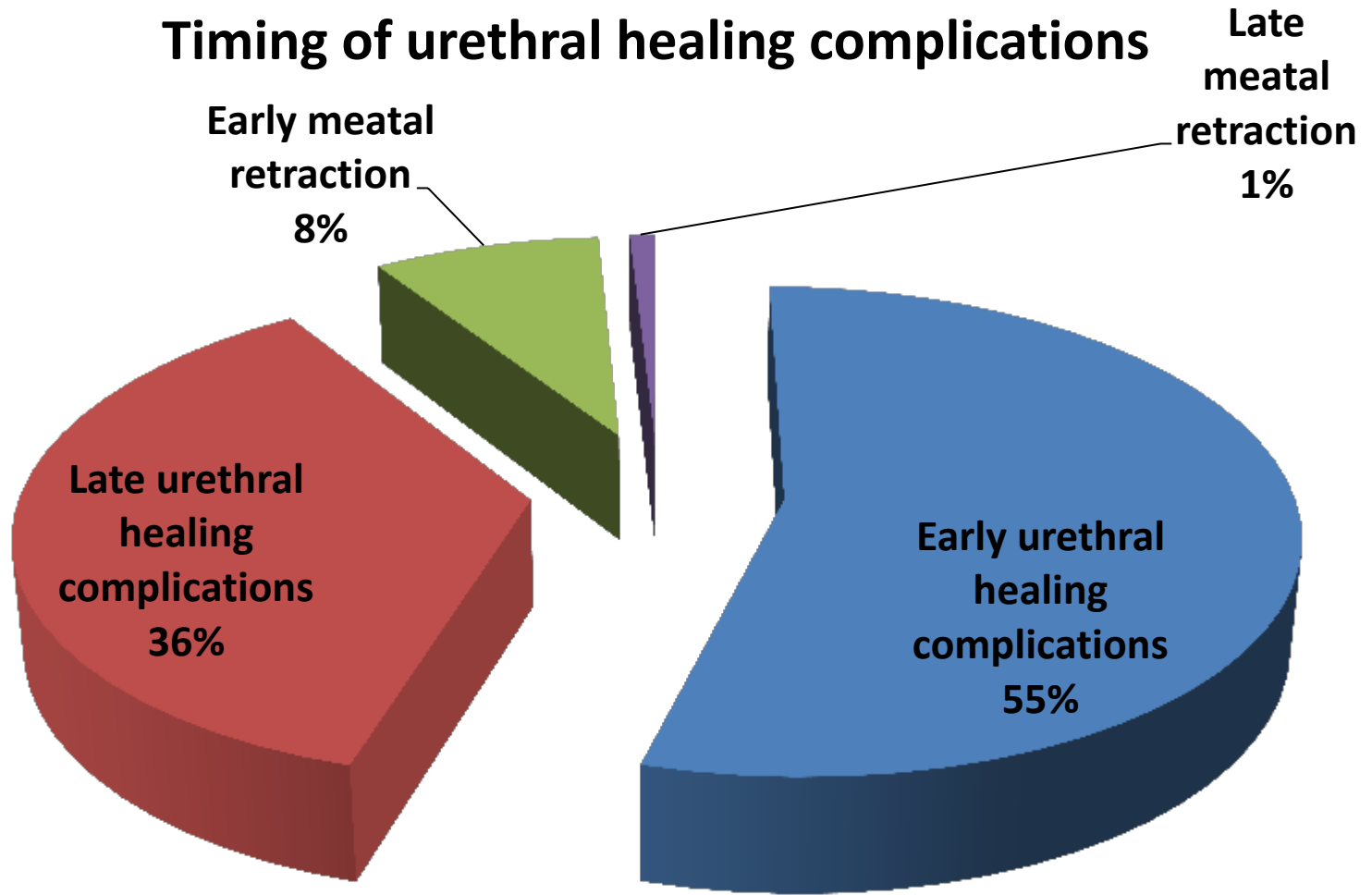
- Techniques utilisant **seulement** les tissus de la face ventrale du TG (Thiersch, Duplay, Orkiszewski, Snodgrass, TIP) pourraient produire des urèthres déficients à long terme car l'urèthre reconstruit pourrait **ne pas grandir au même rythme** que le reste du TG.
- Les uréthroplasties combinant tissus dorsaux (Onlay) et tissus ventraux ou **excluant les tissus dysplasiques** (Koff) pourraient avoir de meilleurs résultats à long terme.

Incompétence uréthrale tardive

- Duplay 3 ans après un résultat immédiat « satisfaisant »

- Incompétence de l'urèthre glandulaire

Timing of urethral healing complications



A review of 600 Duplay procedure

Réponse médiocre à la Testostérone

Testosterone/DHT is not
the physiological
drive for GT growth
in the prepubertal boy

Eiffel tower
syndrome



Discussion: Autres modalités de stimulation

- Timing de la stimulation: Fenêtre de masculinisation
- Growth factors
 - El Galley R.E. et al 1997 (EGF)
- GH ?
- Antimetalloproteinases ?
 - Unbalanced protein platform in hypospadias
- Topical estrogens
 - Study in progress
- Equisetum arvense (« Horsetail »):
 - Silicic acid, equisitonin, flavonoids alkaloids, phytosterols:
Accelerates connective tissue healing



Food for thoughts

- Est-il logique de donner de la testostérone à un enfant pré-pubère pour faire grandir le TG?
- Ne serait-il pas plus logique d'utiliser de la GH?
- Est-ce que l'absence de tout tissu graisseux au niveau du TG a une signification endocrinienne ?
- Existe-t-il une fenêtre de masculinisation?
- Comment le TG hypospade grandit-il?
- Est-ce que les uréthoplasties utilisant seulement les tissus de la face ventrale du TG ont des résultats à long terme acceptable ?



DSD

- Chapitre 4: Critères de sévérité du TG hypospade

How we should look at hypospadias

From the tip to the base of the genital tubercle:

- Ventrally opened glans
- Urethral plate
- Hypoplastic tubular urethra (not surrounded by spongiosum, often covered by a thin layer of skin tightly stuck on it)
- Division of the corpus spongiosum proximal to the ectopic meatus. This division is often outlined on the ventral skin
- Normal urethra behind the division of the spongiosum

Ventral triangular defect

Hypoplastic tissues

Hypoplastic urethra
Not surrounded by any spongiosum

Open glans

Urethral plate

Ectopic meatus

**Division of the
c. spongiosum**





Distal Division of the corpus spongiosum



Anterior division of the corpus spongiosum

**Proximal division of the corpus spongiosum
with severe hypoplasia of the ventral radius of the penis**

Evaluation phénotypique du TG hypospade

- **Différences significatives d'évaluation:**

- **Entre médecins et chirurgiens**

- Les pédiatres ont tendance à considérer la position du méat urétral comme critère de sévérité principal
- Surestimation du nombre de micropénis
- Confusion entre micropenis et verge enfouie

- **Entre la consultation et l'intervention**

- La sévérité de l'hypospade est sous-estimée en consultation
- Seul l'examen du TG complètement disséqué permet une évaluation précise de la sévérité de l'hypospade



QU'EST-CE QU'UN HYPOSPADE SÉVÈRE ?

Critères courant d'évaluation du TG hypospade:

- Position du méat uréthral ectopique
- Coudure ventrale
- **Hypoplasie des tissus formant la face ventrale du TG**
- **Niveau de division du corps spongieux ++++**
- Longueur de l'urèthre à reconstruire
- Taille du TG
- Taille du gland/ Profondeur de la gouttière glanulaire
- Anomalies génitales associées (TND, cavité mullérienne)
- Distance ano-génitale (exposition anténatale aux androgènes)

Snodgrass W, Macedo A, Hoebeke P, Mouriquand PD. Hypospadias dilemmas: a round table. J Pediatr Urol 2011; 7:145–157.

La division du corps spongieux

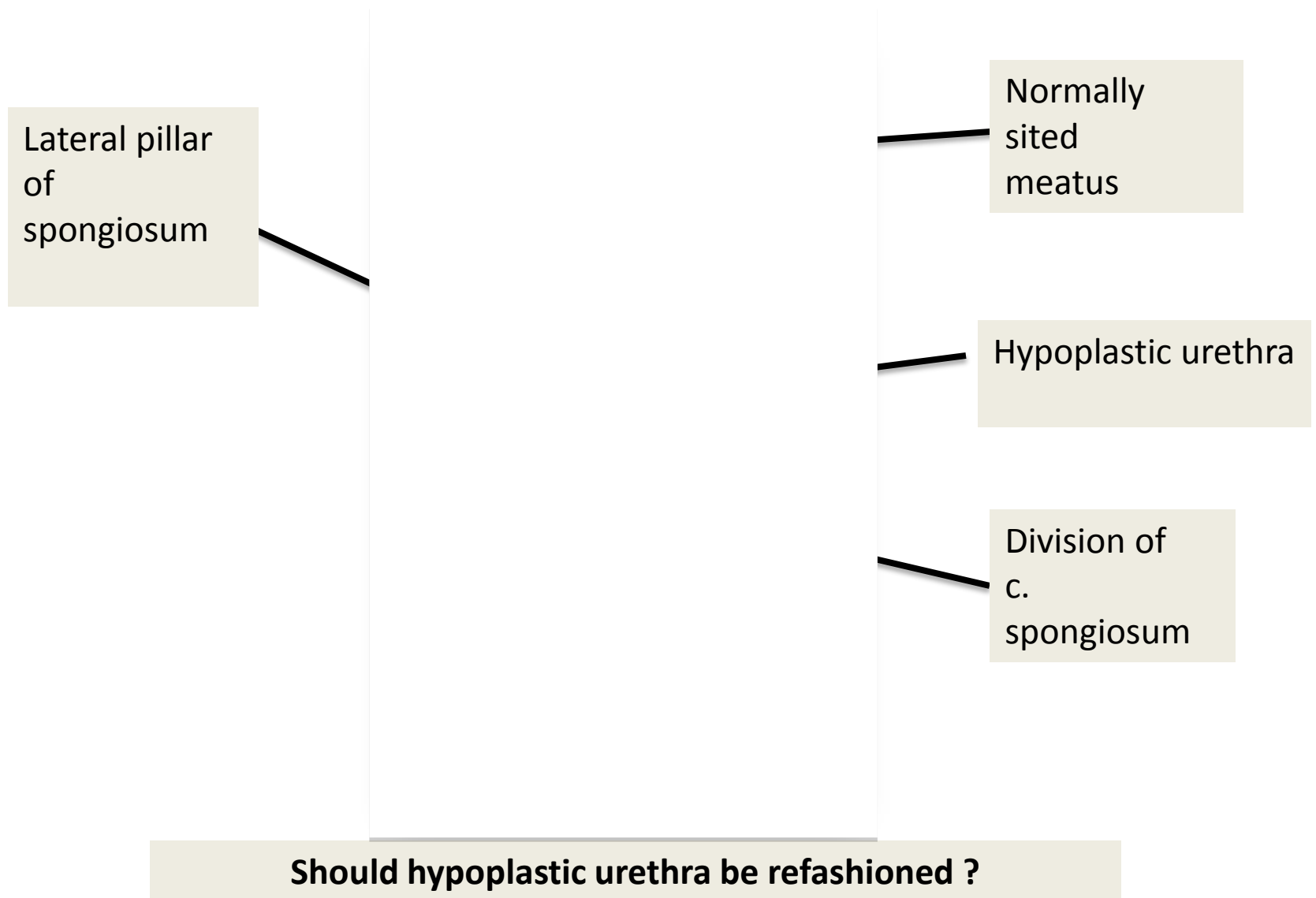
Midshaft division of the corpus spongiosum

Midshaft meatus / Proximal division

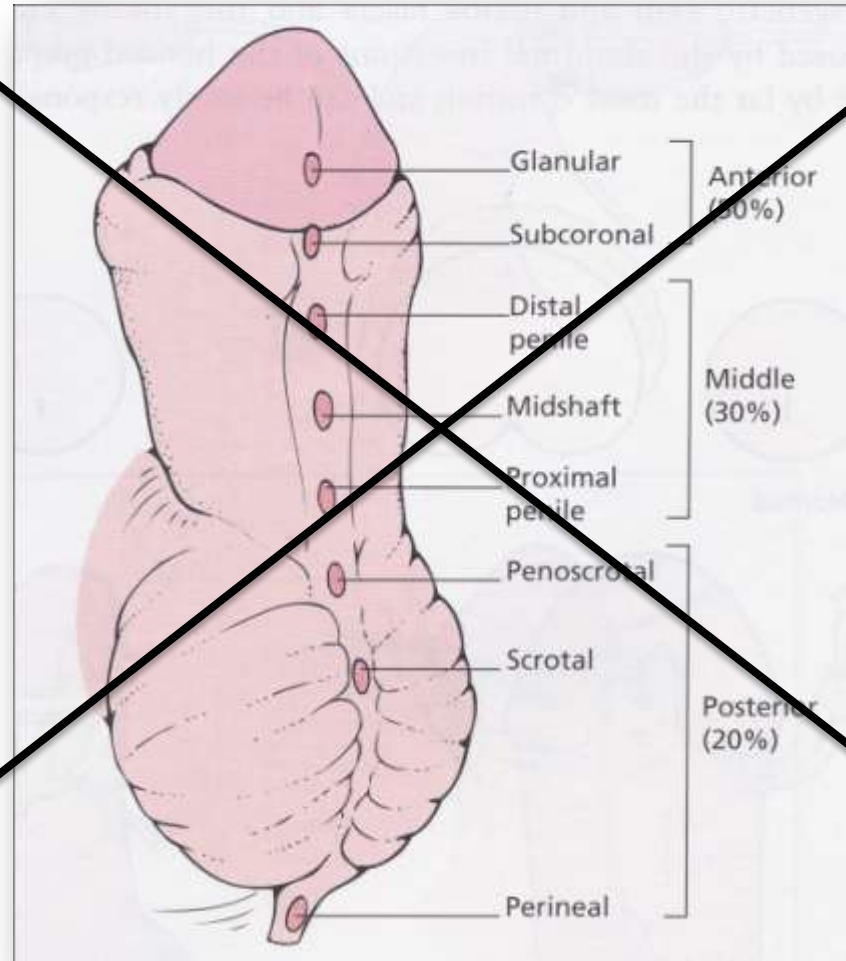
Division of the corpus spongiosum

« Missed » hypospadias: How severe is it ?

« Missed » hypospadias



Les classifications basées sur la position du méat urétral sont insuffisantes



SÉVÉRITÉ DE L'HYPOSPADIAS

- ⊙ Seulement appréciée après dissection complète de la face ventrale du TG et repérage du niveau de division du corps spongieux.
- ⊙ Classification possible:
 - Hypospadias avec une **division distale** du spongieux (peu ou pas de couture)
 - Hypospadias avec une **division proximale** du corps spongieux (couture ventrale significative)

Pourquoi est-il important de définir la sévérité de l'hypospade ?

- Pour identifier ceux qui auront besoin d'un bilan biologique / d'une stimulation hormonale
- Pour établir une corrélation entre phenotyping et biotyping
- Pour choisir la technique optimale d'uréthroplastie
- Pour informer les parents et les prévenir des résultats à long terme

