

Croissance & évaluation du tubercule génital (TG) normal et hypospade

pierre.mouriquand@chu-lyon.fr

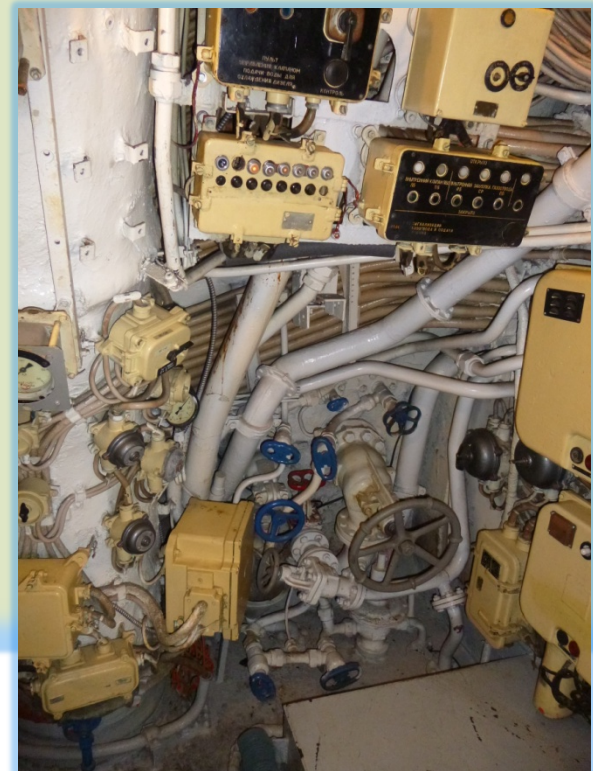
2015

Que sait-on sur la croissance du TG ?

- Période prénatale
 - Rôle du placenta (HCG)
 - Foetus:
 - Gènes
 - 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 hormones** interviennent dans la croissance du TG et quand?
 - **Placenta** : HCG – Aromatase
 - Hypospadias est plus fréquent si insuffisance placentaire (Petit Poids de naissance; grossesse gémellaire)
 - **Testicules foetaux**: Testostérone
 - Fenêtre de masculinisation (6-16 semaines)
 - Croissance du TG
 - **Autres stéroïdes (surrénales)**
 - **Hypothalamo-hypophyse**: GH / FSH / LH
 - **Tissus cibles**: récepteurs / DHT/ 5 α reductase
 - Distance ano-génitale
 - **La mère** et son propre climat hormonal
 - Tumeurs sécrétantes; traitements
 - **Facteurs environnementaux**:
 - perturbateurs / promoteurs



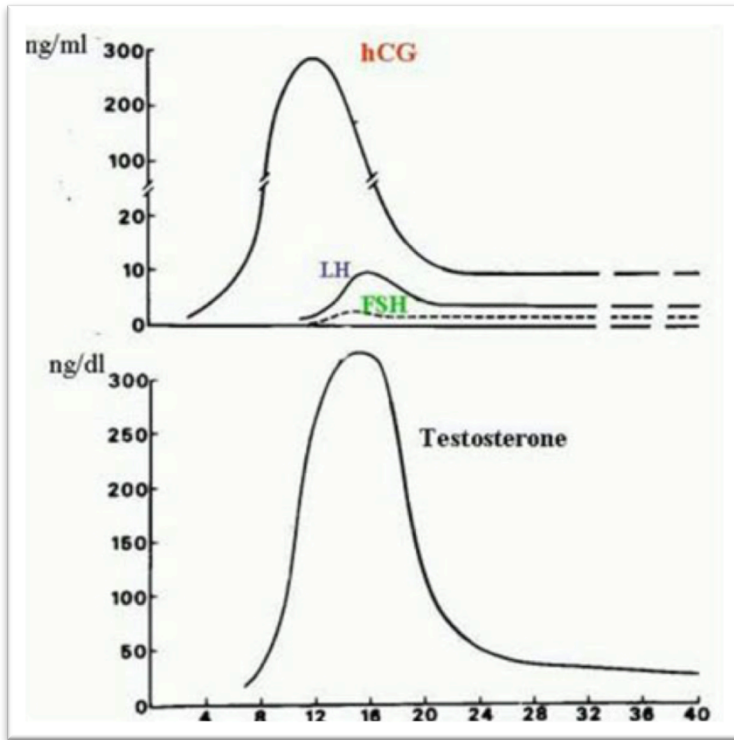
Le programme de masculinisation

- Programme d'activation génique
- Production de stéroïdes
- Fenêtres d'activation des récepteurs hormonaux
- Contrôle hormonal central
- Rôle des surrénales?
- Environnement ?

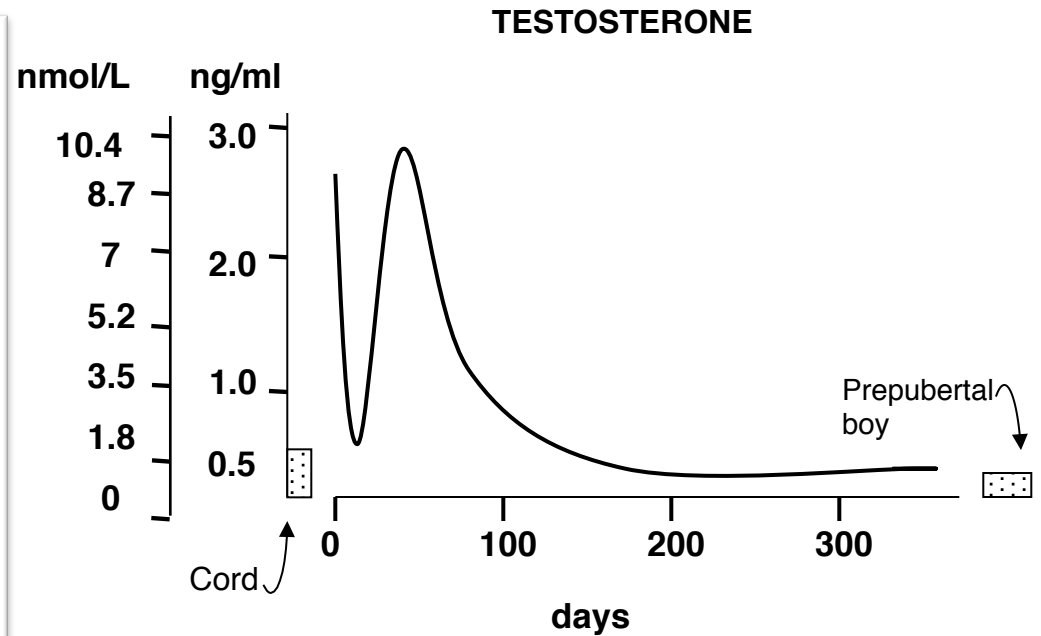


Moving target

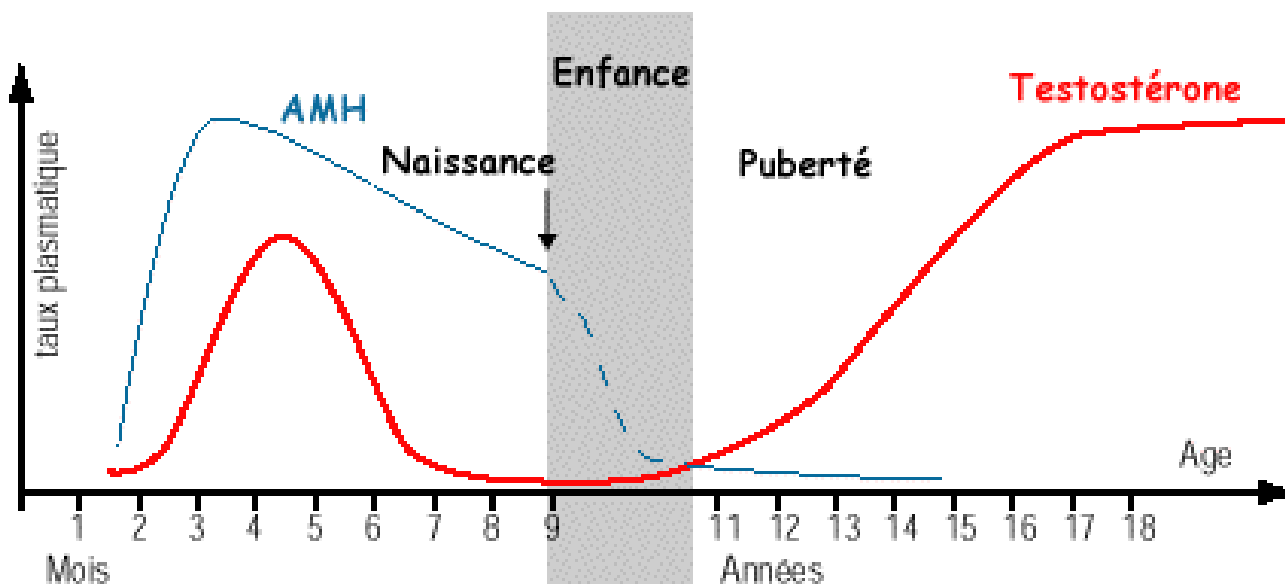
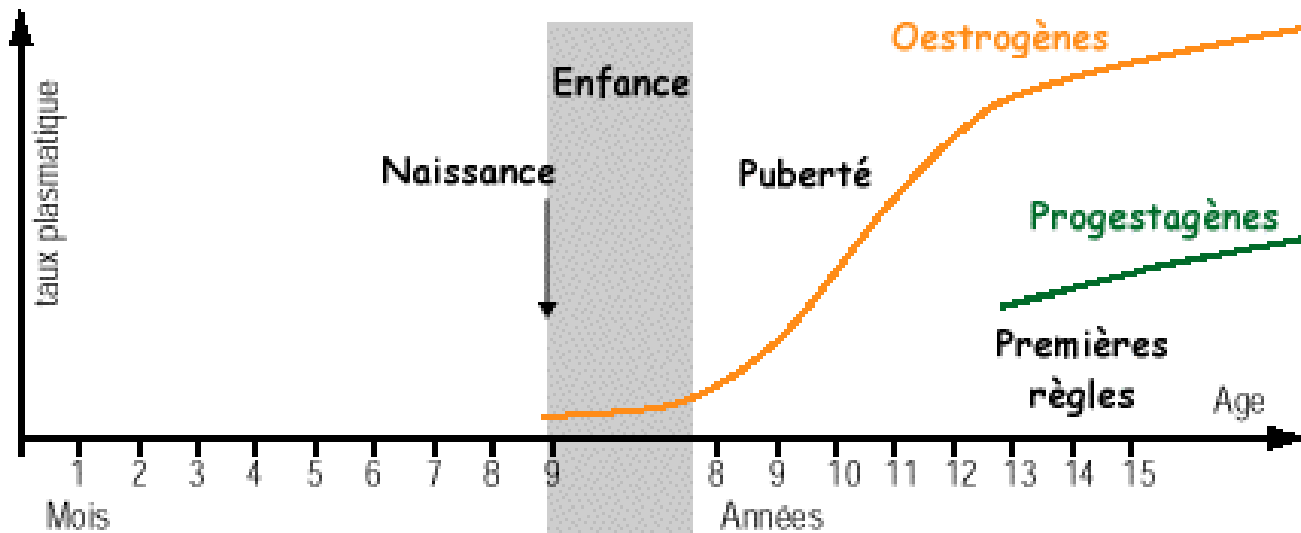
Testostérone pré et post natale



D'après Nathalie Josso

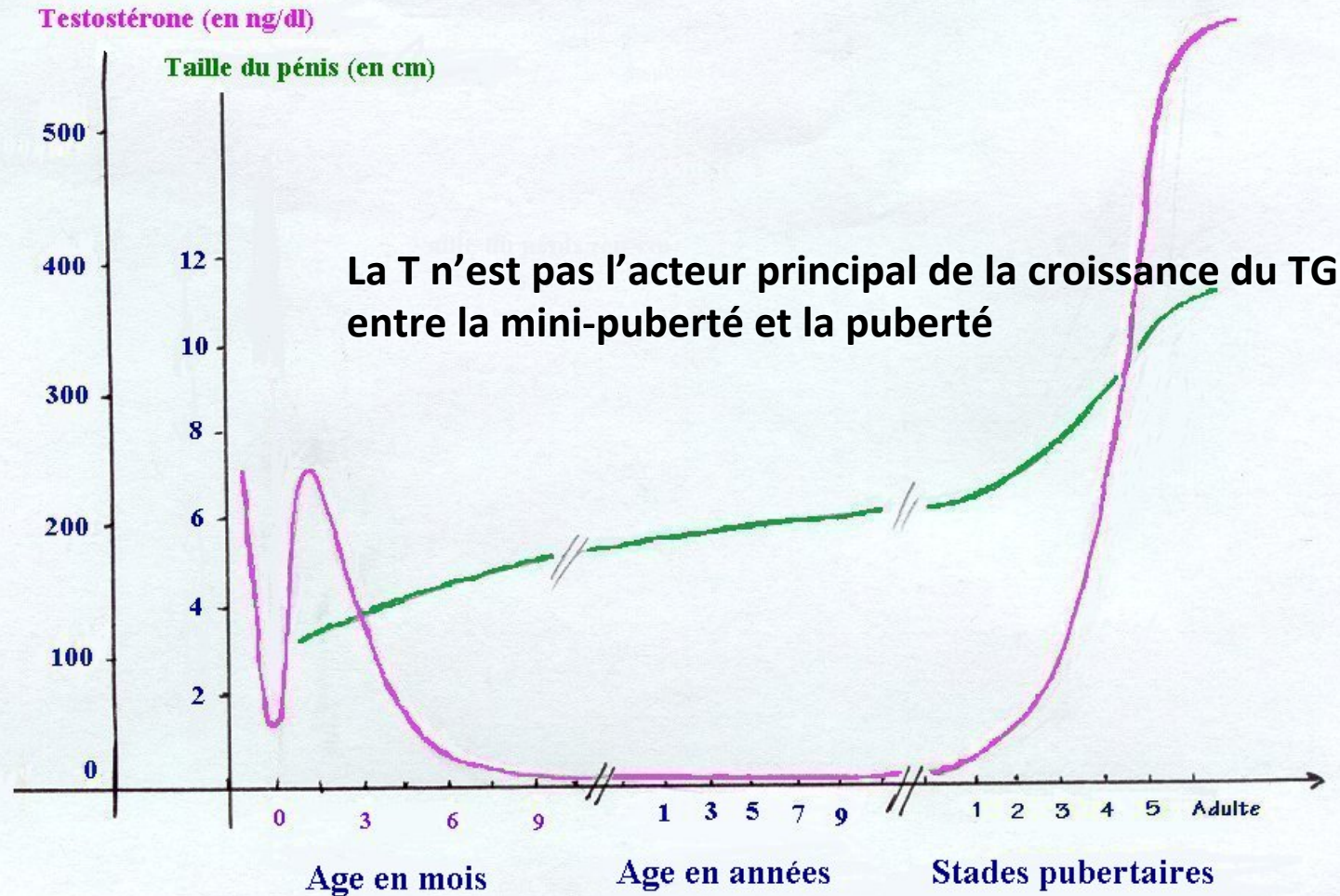


D'après Maguelone Forest

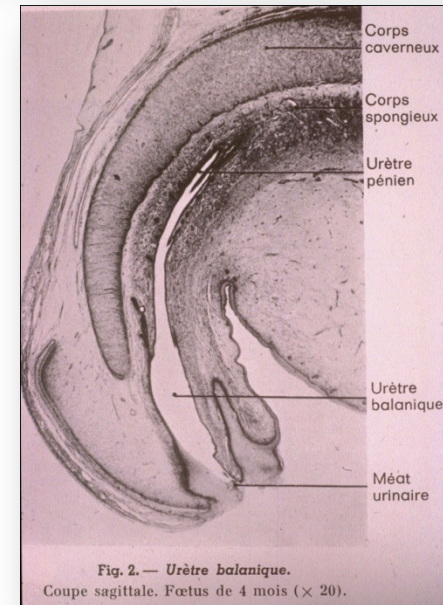
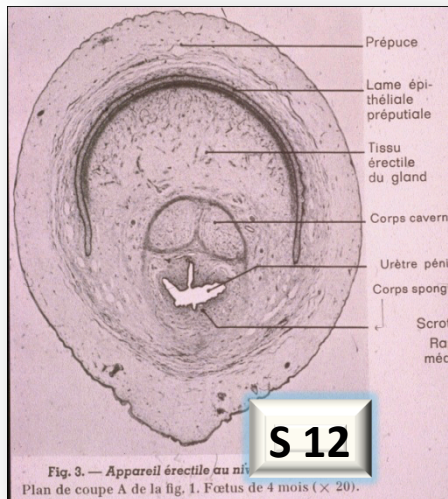
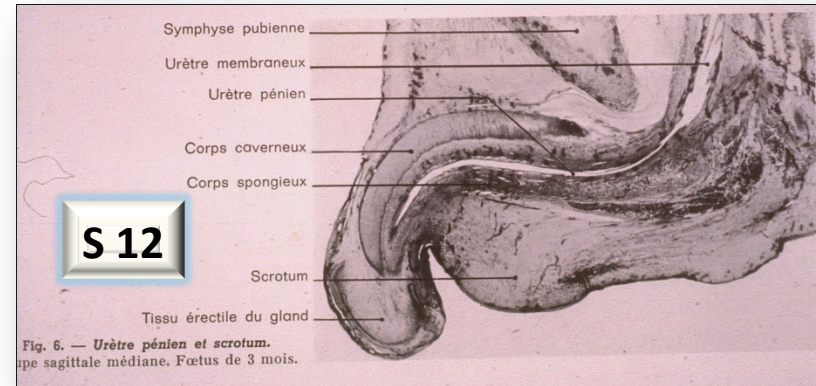
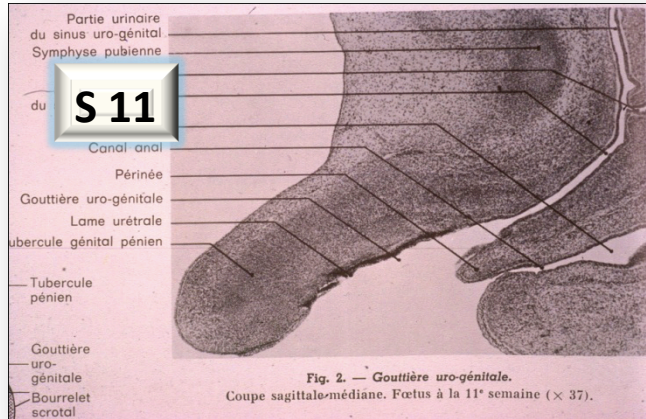


EVOLUTION DES TAUX PLASMATIQUES MOYENS D'HORMONES CHEZ LES FILLES (en haut) ET CHEZ LES GARÇONS (en bas)

Taille du TG et sécrétion de testostérone

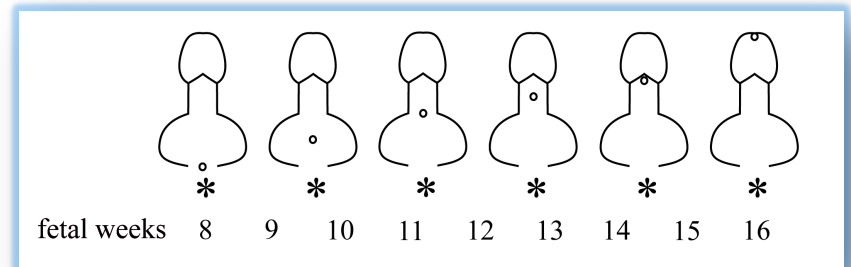


Embryologie

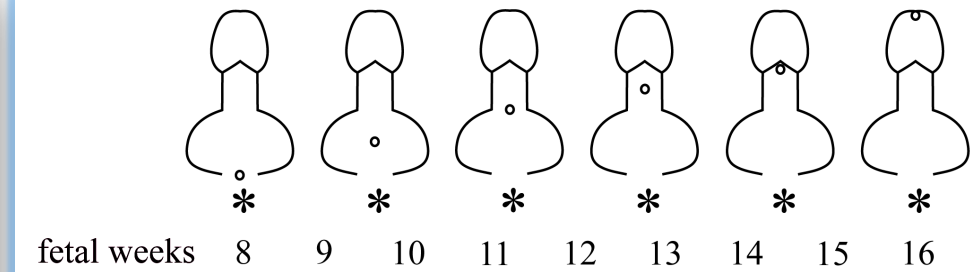
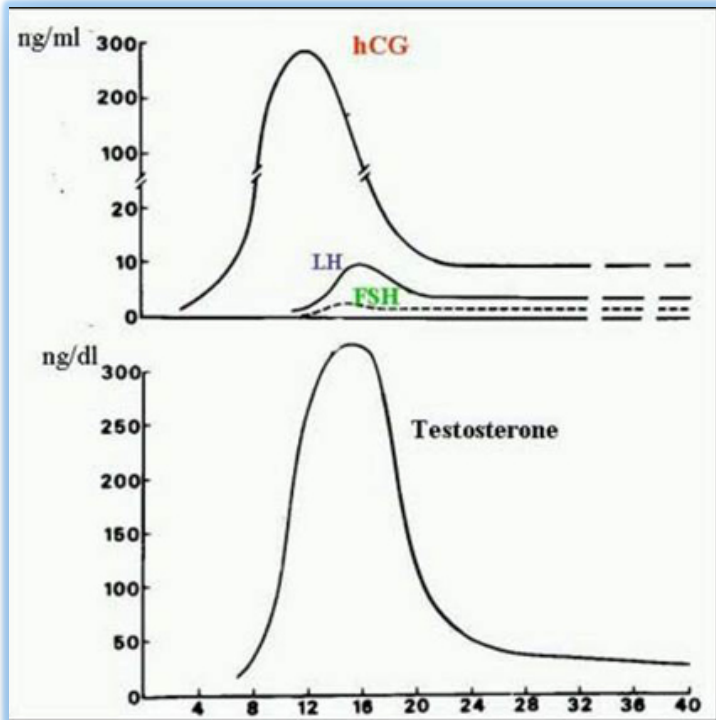


La construction de l'urètre mâle

- Segment horizontal du sinus urogénital
- Semaines 8-16
- Double mécanismes du **bourgeon uréthral**:
 - Croissance centrifuge de la gouttière uréthrale
 - Tubulisation de la gouttière uréthrale



Fenêtre de masculinisation



S6 – S9: Partition de la membrane cloacale et clivage uro-génital

S8-S16: Croissance centrifuge du bourgeon urétral

Après S16: croissance du TG



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 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

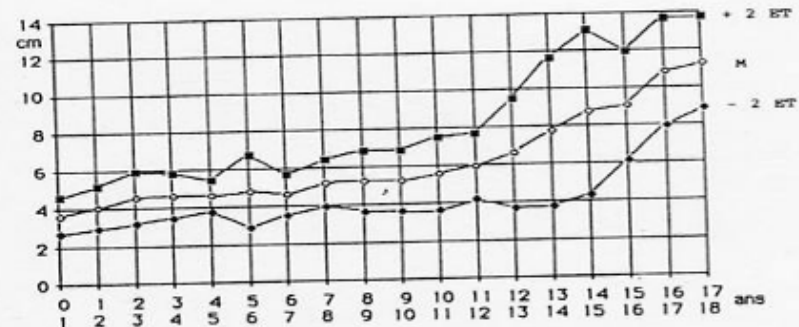


Fig 1. Courbes d'évolution de la longueur de la verge en fonction de l'âge. M: valeurs moyennes; ET: écart type; en abscisse, âge des enfants et adolescents: 0 à 1 an, 1 à 2 ans... 17 à 18 ans.

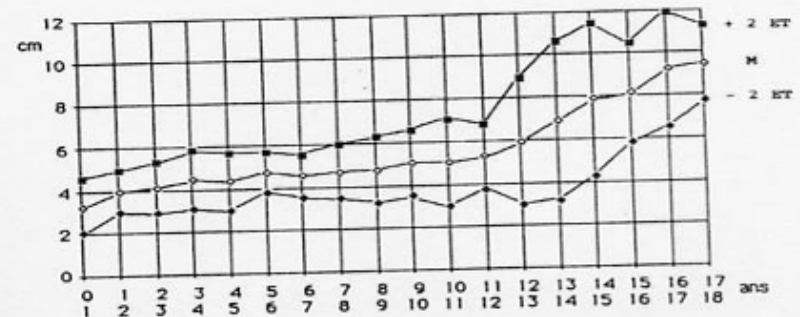
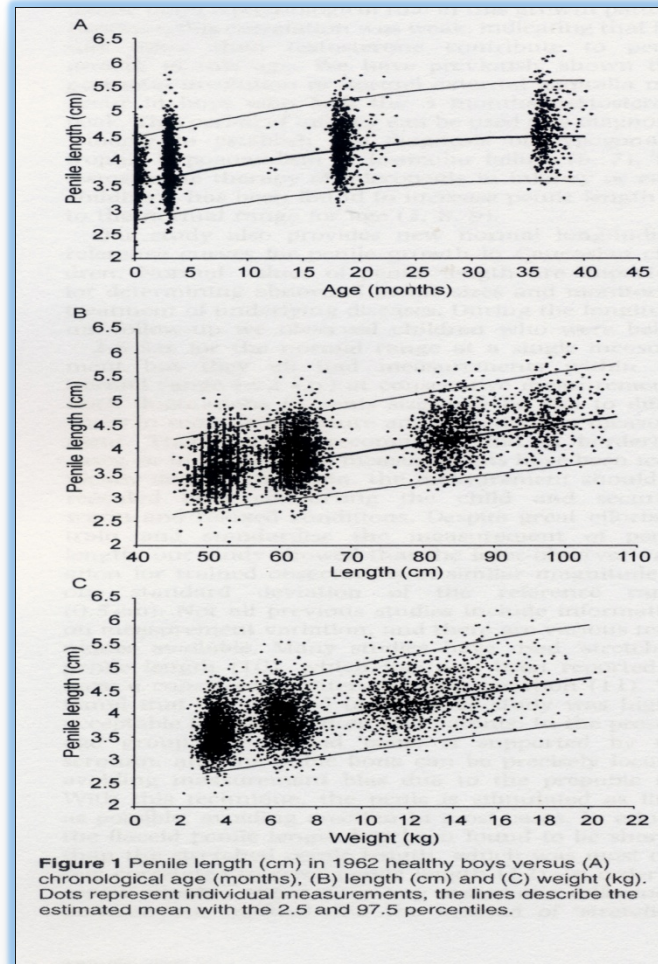


Fig 2. Courbes d'évolution de la circonférence de la verge en fonction de l'âge. M: valeurs moyennes; ET: écart type; en abscisse, âge des enfants et adolescents: 0 à 1 an, 1 à 2 ans... 17 à 18 ans.

Croissance du TG normal



1962 « normal »
children

Erreurs biologiques et croissance du TG

- **Hypospadias**
- HSC
- Blocages enzymatiques de la stéroïdogénèse (17 β HSD)
- 5 α réductase
- Dysgénésies gonadiques
- Déficit en GH / Insensibilité
 - Syndrome de Laron
- 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

FSH
LH

Testis



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 ?

TG insuffisamment développé

- Erreur précoce: **Hypospadias**
 - Semaines 8-16: Fenêtre de masculinisation
 - Double mécanismes:
 - Croissance centrifuge du bourgeon uréthral
 - Tubulisation de la gouttière uréthrale
 - Arrêt du développement des tissus formant la face ventrale du TG
- Erreur tardive: **Micropénis**
 - Au-delà de la semaine 16
 - TG complètement formé



Hypospadias: Failed zip-up mechanism



8-16 WG
Masculinisation Window

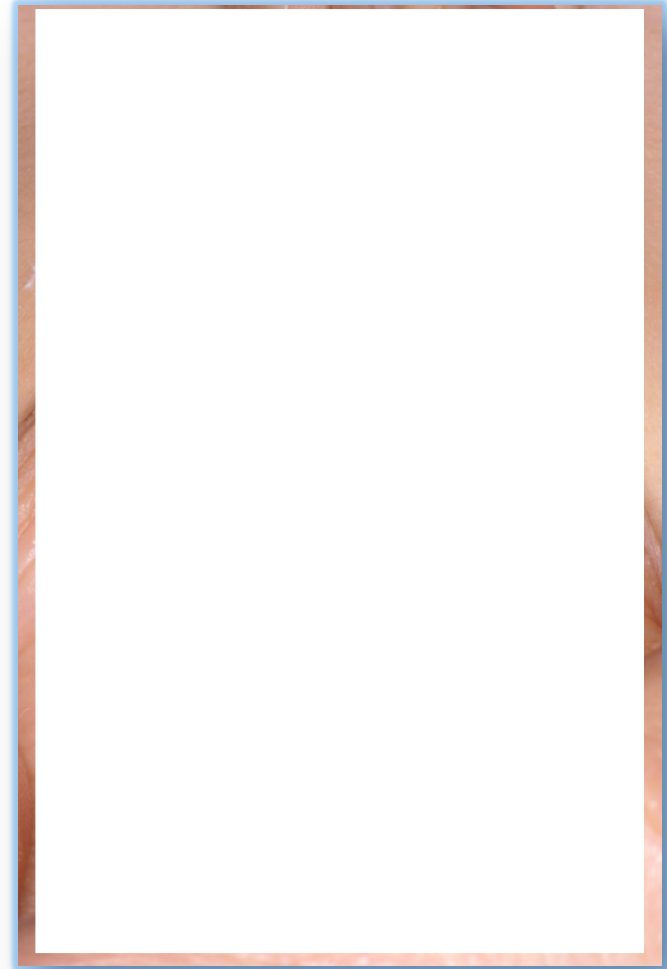


Hypospadias: Une définition

- **Arrêt du développement des tissus formant la face ventrale du TG** (arrêt de la croissance centrifuge du bourgeon urétral)

J-P Mettauer

Am J Med Sci 4:43,1842



Mettauer and Hypospadias

ART. III.—*Practical observations on those Malformations of the Male Urethra and Penis, termed Hypospadias and Epispadias, with an Anomalous Case.* By JOHN P. METTAUER, M. D., of Prince Edward County, Virginia.

THE great importance of malformations of the male genital organs, and the impression that a void exists to some extent relative to their surgical treatment, have induced us to draw up an abstract of our experience in the treatment of these mortifying and disgusting imperfections.

Am J Med Sci (ns) 4:43, 1842



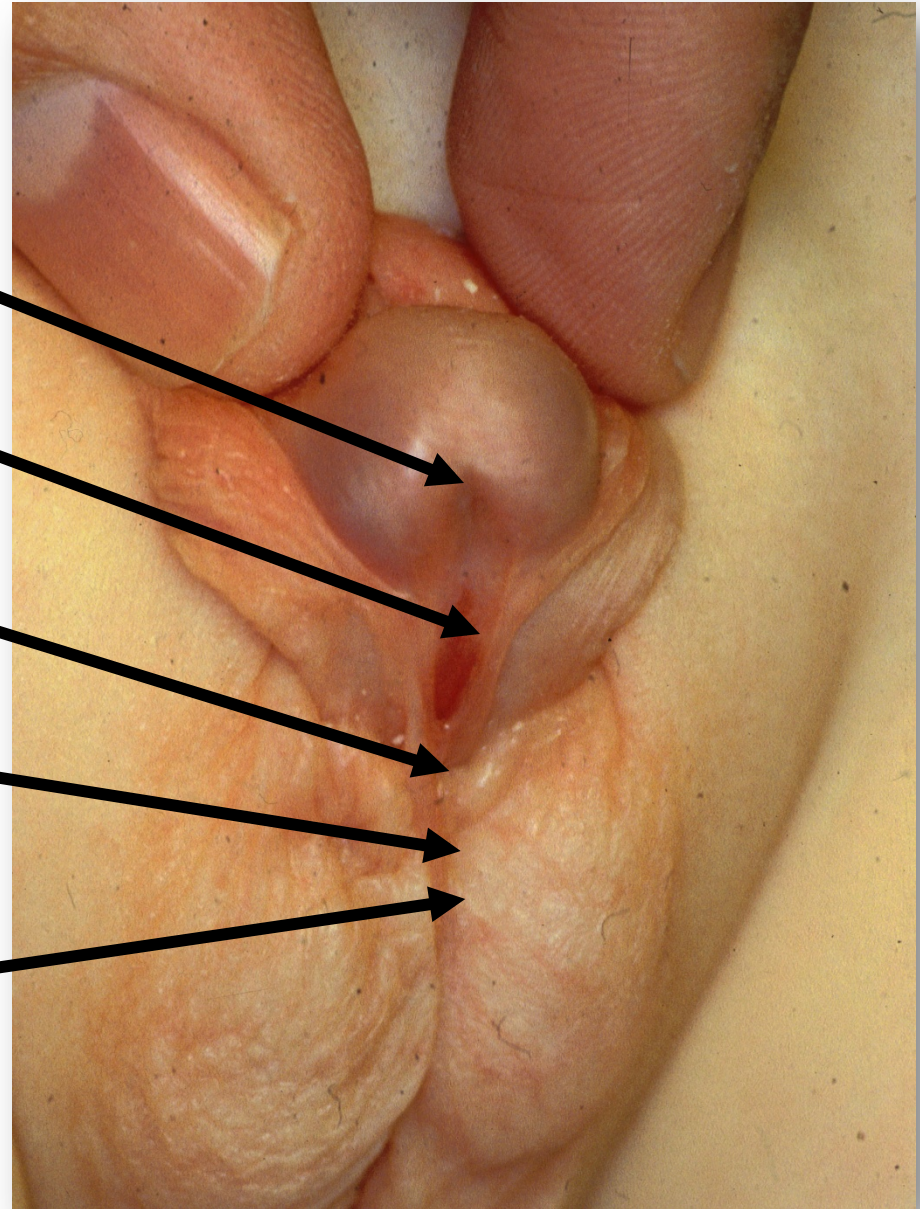
JOHN PETER METTAUER, M.D., A.M., LL.D.

Famille Mettauer à Soultzbach-les-Bains



From the tip to the base of the penis:

- 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



Le TG hypospade

Evaluation du TG à 4 périodes possible:

- Au moment du diagnostic
 - Avant la naissance
 - Après la naissance
- Avant chirurgie
 - Evaluation biologique
 - Stimulation éventuelle
- Lors de la chirurgie
 - Choix de la technique chirurgicale
- Après chirurgie
 - Evaluation des résultats

Evaluation anatomique du TG hypospade

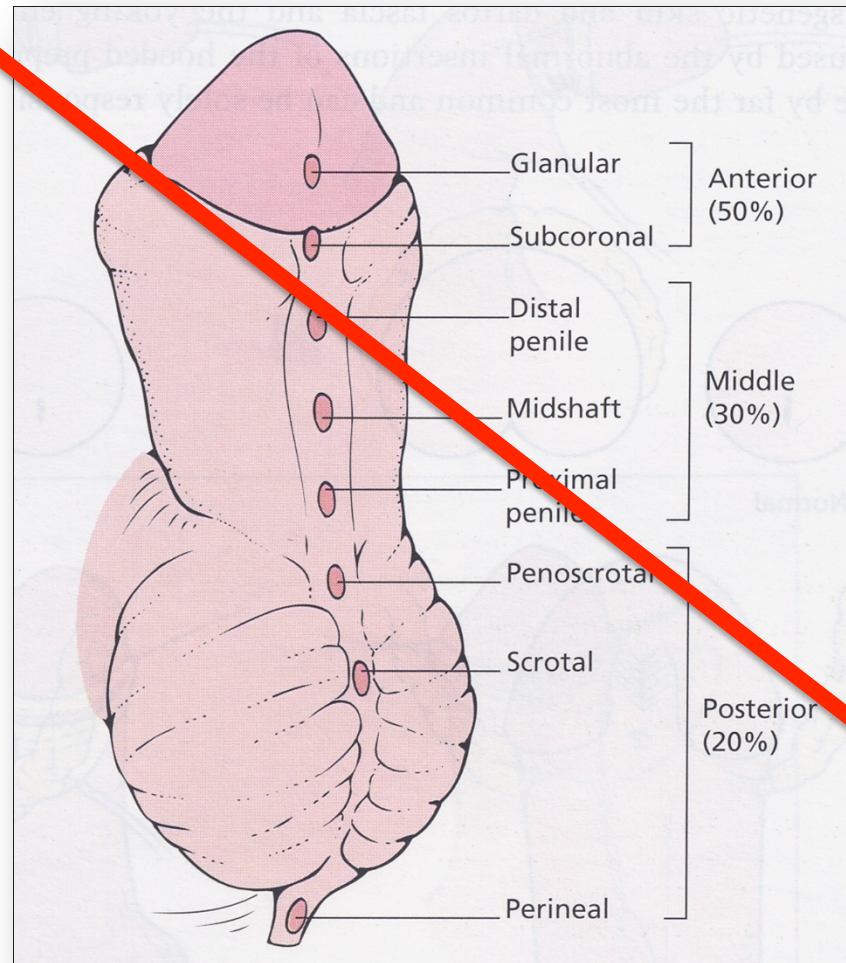
- **Différences significatives d'évaluation:**
 - **Entre médecins et chirurgiens**
 - Les pédiatres évaluent la sévérité de l'hypospade en fonction de la position du méat urétral
 - Sur-estimation du nombre de micropénis
 - Confusion entre micropénis et verge enfouie
 - **Entre la consultation et la salle d'opération**
 - La sévérité de l'hypospade est sous-estimée en consultation
 - Seul l'examen du TG après dissection complète permet d'évaluer la sévérité précise de l'hypospade

Comment définir la sévérité de l'hypospade

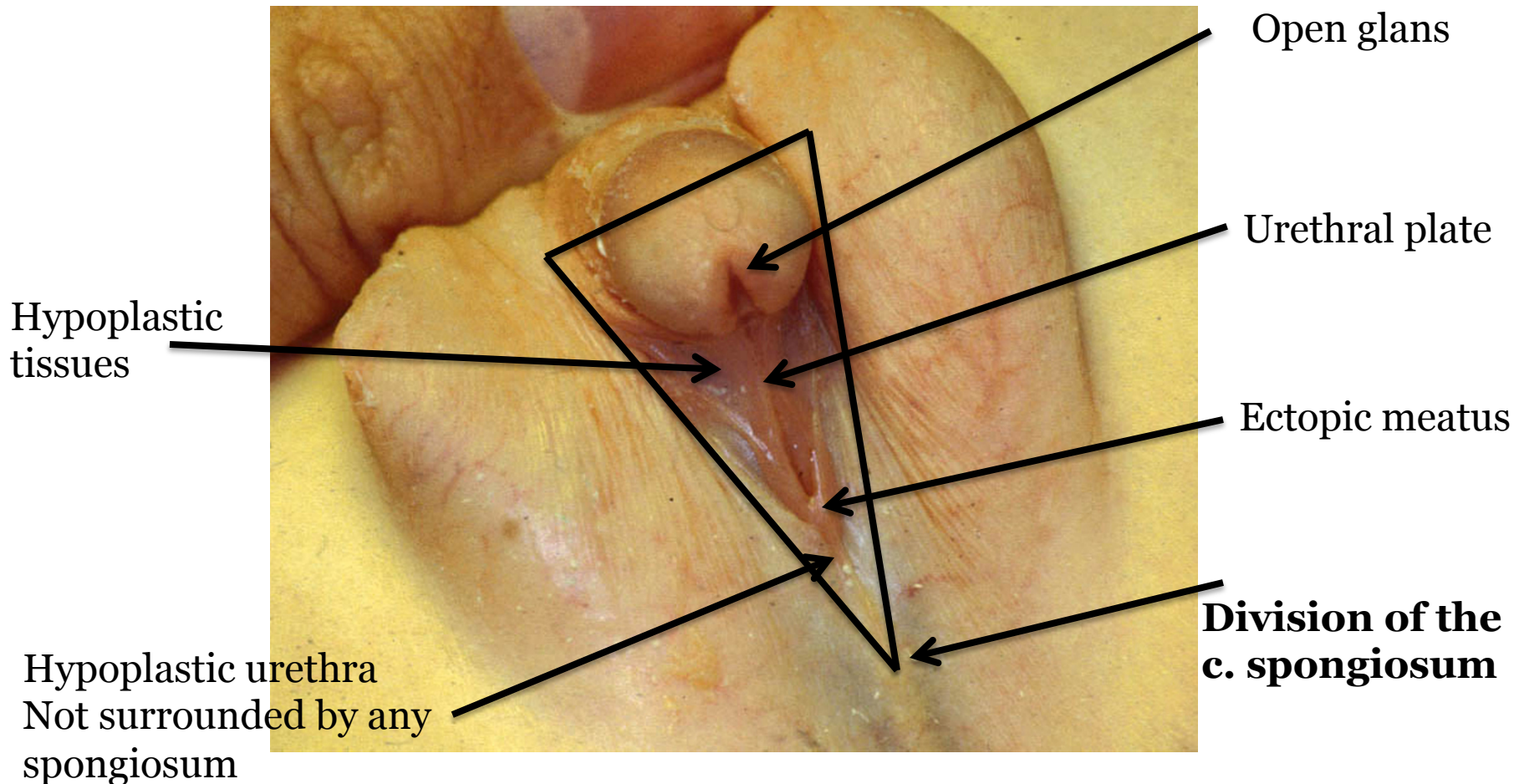
◎ Critères communément utilisés:

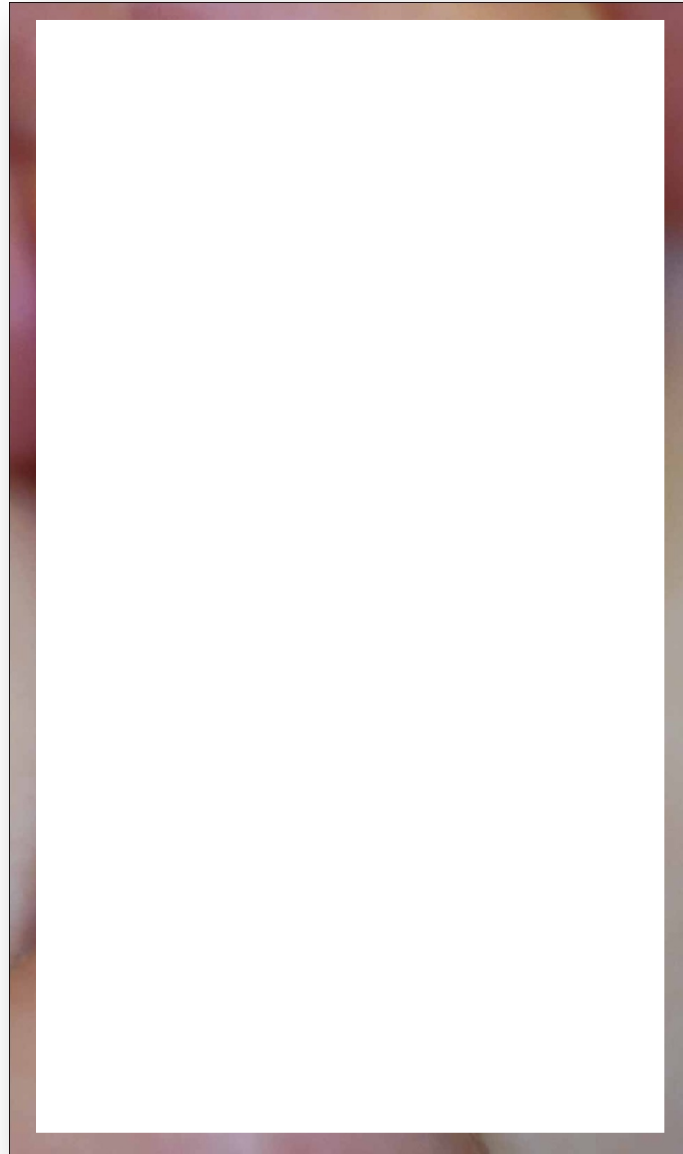
- Position du méat urétral
- Courbure ventrale
- **Hypoplasie des tissus formant la face ventrale de la verge**
- **Niveau de division du corps spongieux**
- Longueur de l'urètre à reconstruire
- Taille de la verge
- Taille du gland/ Profondeur de l'ouverture du gland
- Anomalies génitales associées(TND, cavité mullérienne)
- Distance anogénitale (exposition prénatale aux androgènes)

Hypospadias: La position du méat est un mauvais critère de sévérité

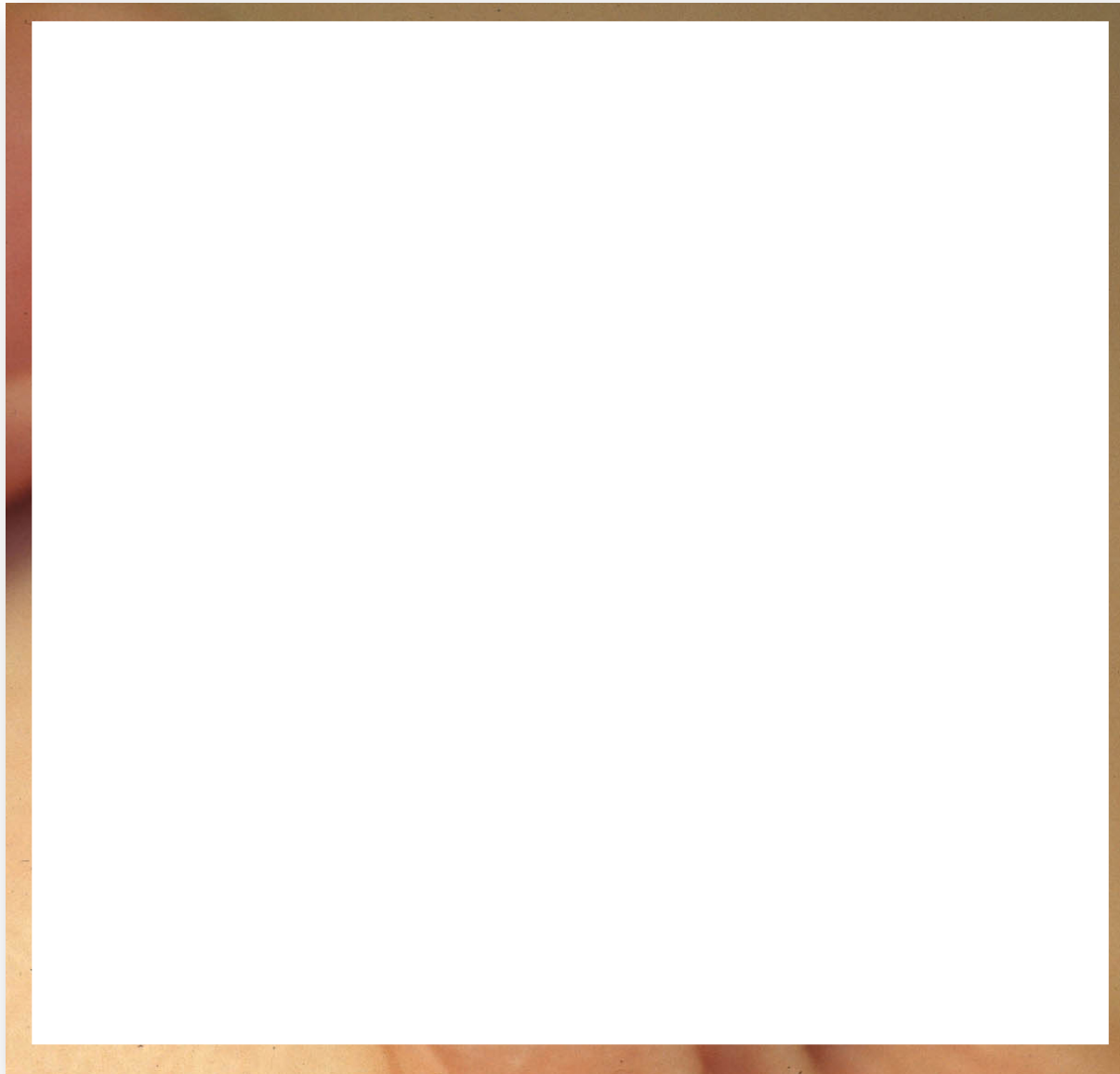


Le defect ventral triangulaire

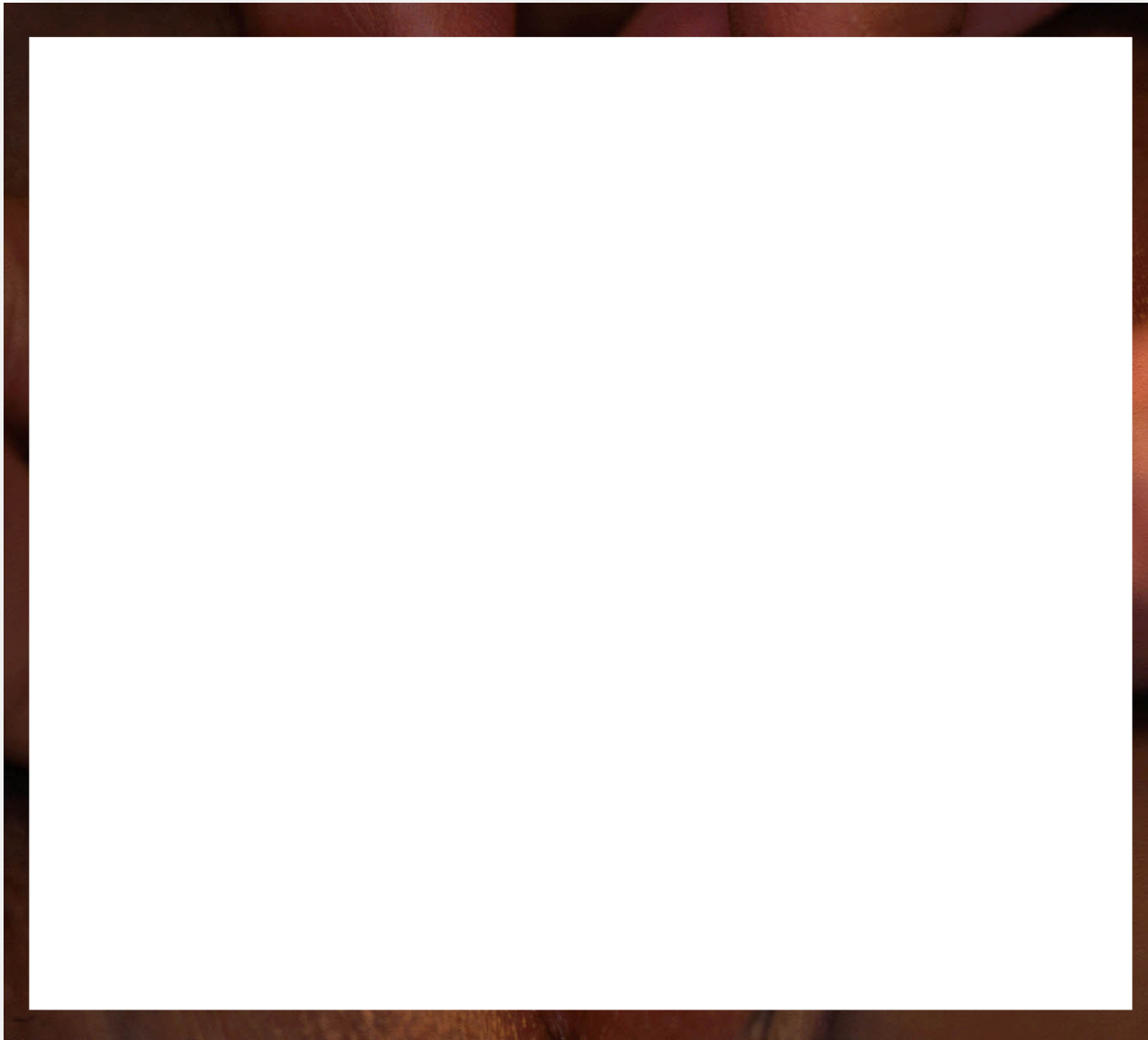




Division distale du corps spongieux

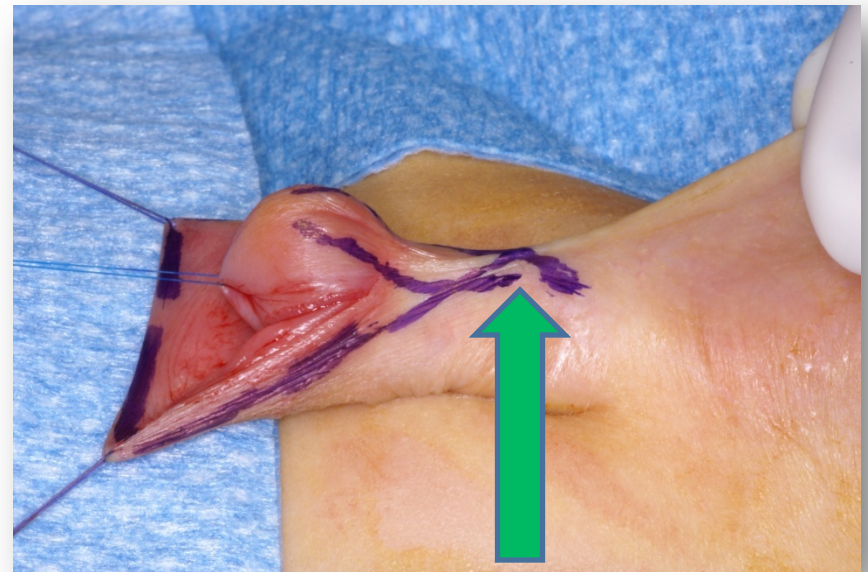
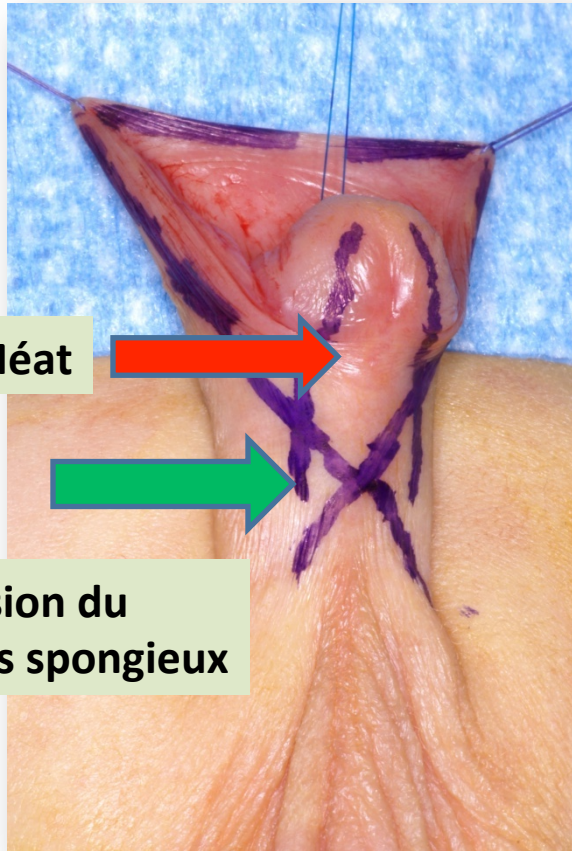


Division antérieure du corps spongieux



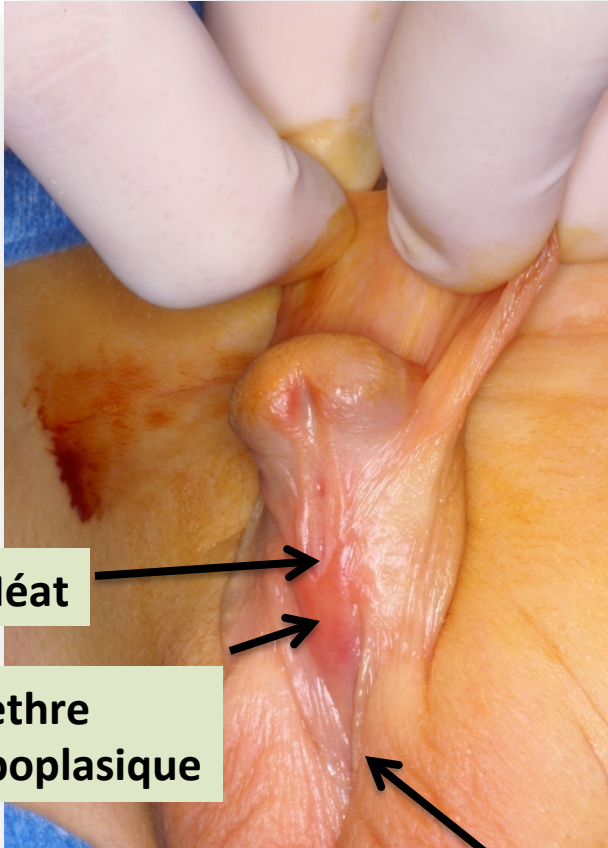
**Division proximale du corps spongieux
avec hypoplasie marquée de la face ventrale**

Niveau de division du corps spongieux



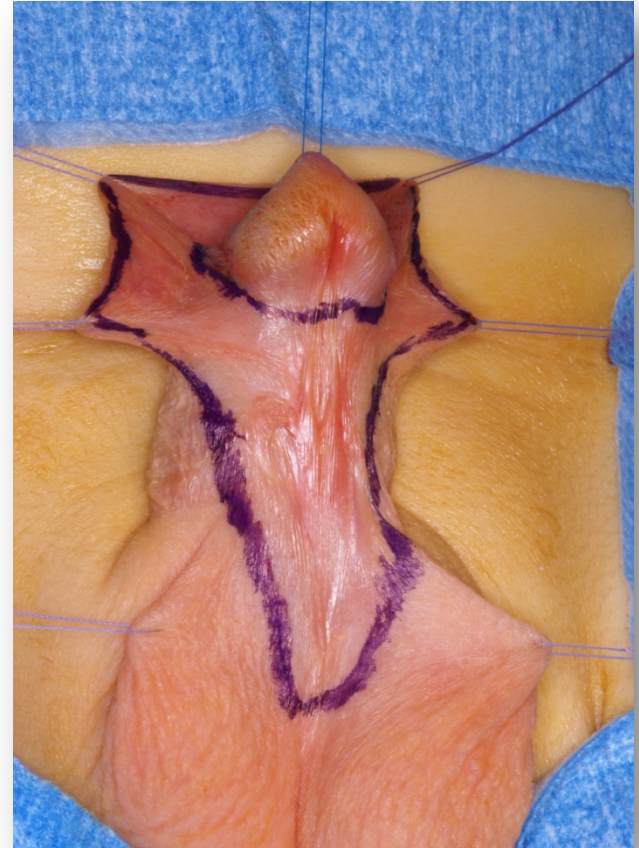
Division médiane du corps spongieux

Méat moyen/ Division proximale



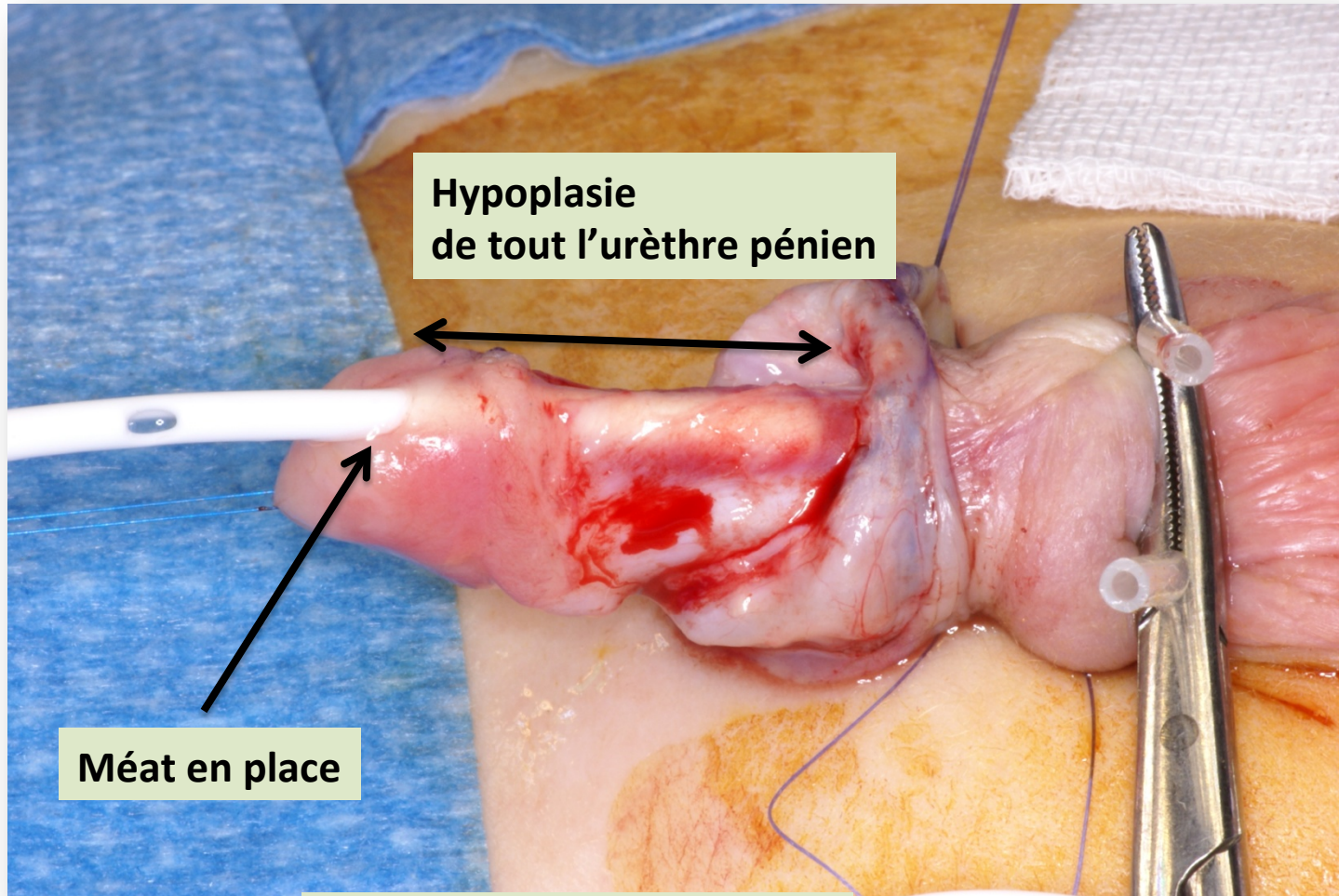
Méat

Urèthre
hypoplasique



Division du corps spongieux

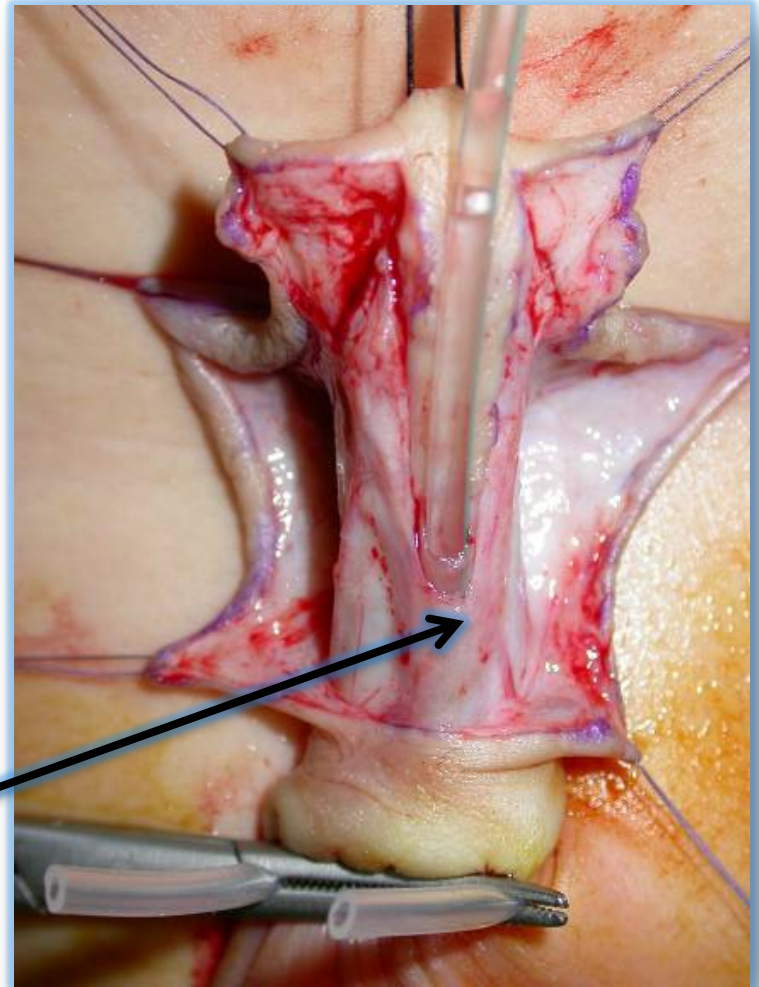
Hypospade « raté »: Quel est le degré de sévérité?



L'urèthre doit-il être refait ?

Sévérité de l'hypospadias

- Evaluation fiable après dissection complète du TG
- Possible classification:
 - Hypospadias avec division **distal** du corps spongieux
 - Hypospadias avec division **proximal** du corps spongieux

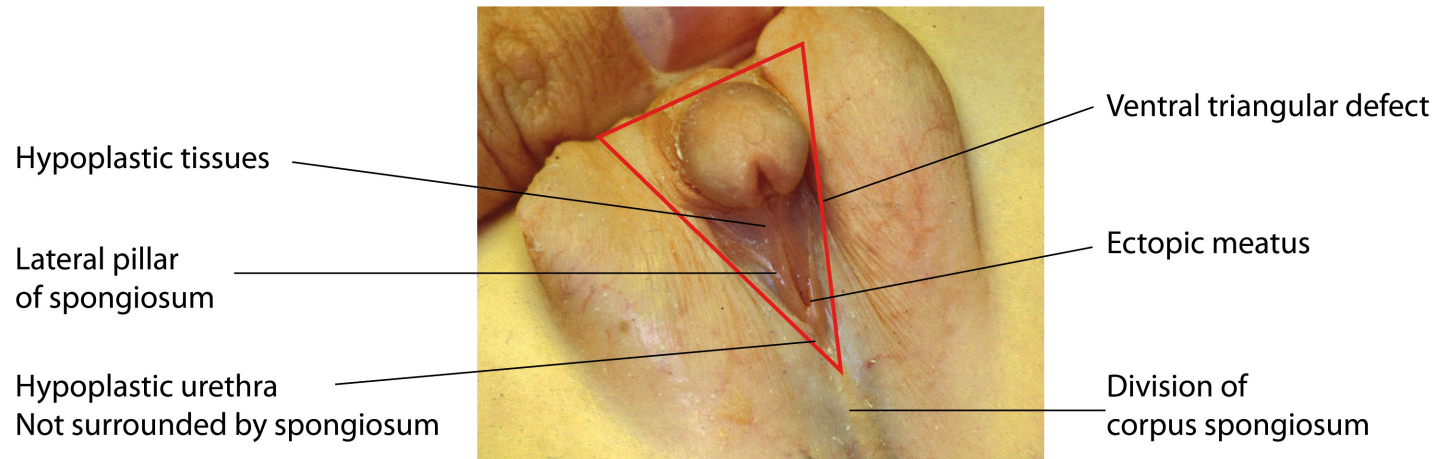


Evaluation biologique pré-opératoire

- **Quels hypospades?**
 - Hypospadias « sévère »
 - Hypospadias associés à d'autres anomalies
 - Tous les hypospadias ou Aucun
- **3 périodes informatives:**
 - Jour 1
 - Minipuberté: Jour 15-90
 - Après jour 90
- **Quel bilan?**
 - Caryotype
 - Testostérone + précurseurs ? (Leydig)
 - Après stimulation HCG (Ovitrelle™)
 - AMH / Inhibine B
 - FSH / LH
 - Biopsies gonadiques (« dysgénésie gonadique »)
 - Autres

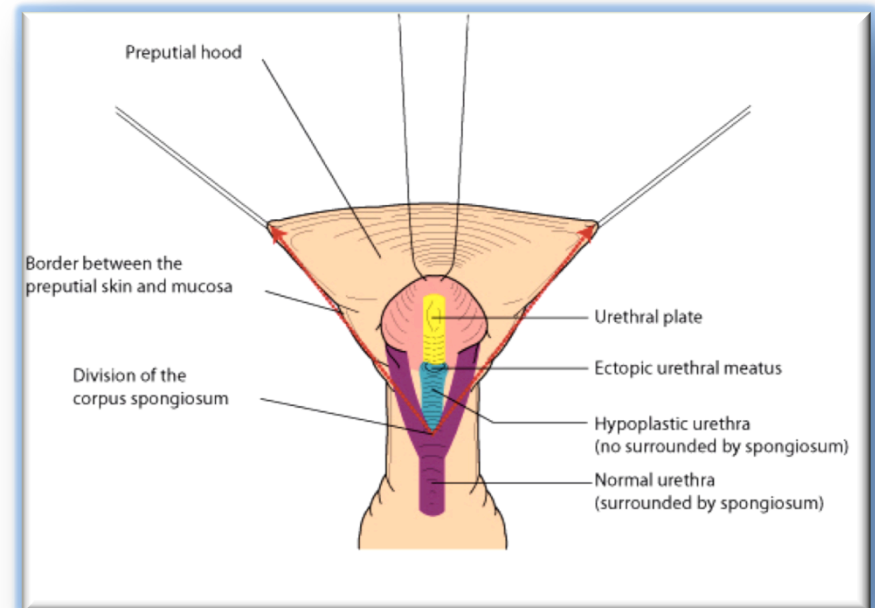
Comment l'urètre dysplasique grandit-il?

Androgen targets



Dysplasie des tissus de la face ventrale?

- **Tissus peu sensibles aux androgènes?**
 - Koff: Croissance différentielle sous HCG
- **Reprise chirurgicale** après Duplay / TIP
- **Plateforme protéique anormale** au niveau des tissus ventraux du TG hypospade



Comment les tissus ventraux grandissent dans les TG hypospades?

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

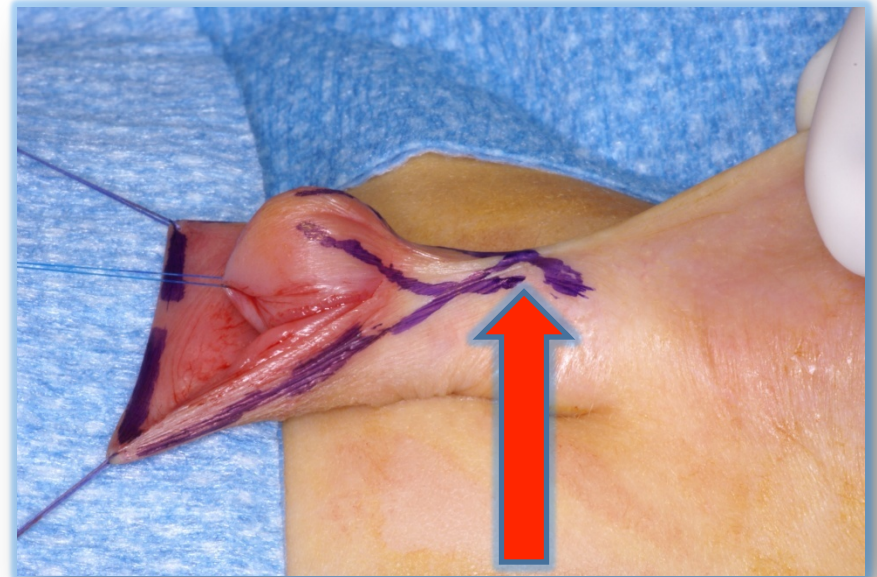
Preoperative treatment with human chorionic gonadotropin in infancy decreases the severity of proximal hypospadias and chordee.

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 aux androgènes du TG hypospade

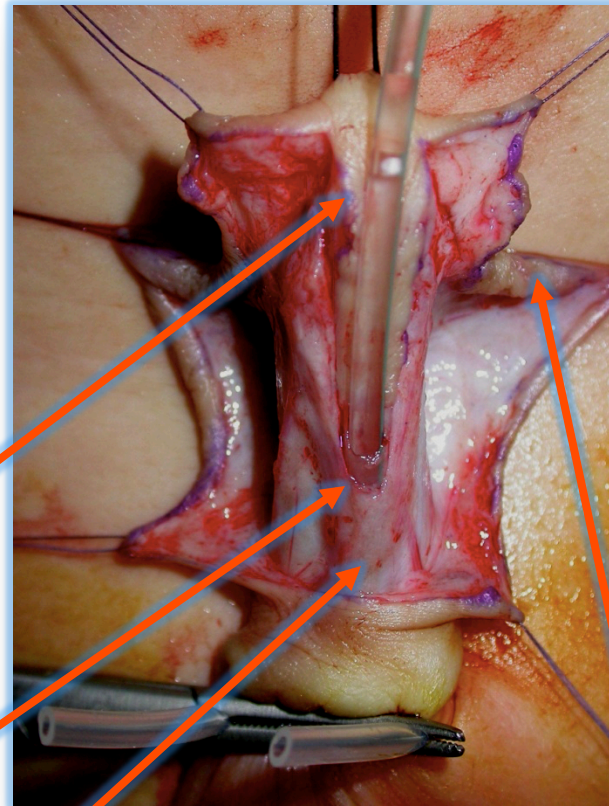
- Les tissus situés en aval de la division du corps spongieux sont **moins hormono-sensibles** que ceux situés en amont de cette division ou sur le dos du TG
- **Le spongieux** pourrait être **la cible essentiel des facteurs de croissance** (et par conséquent de la croissance du TG)



Division du corps spongieux

Plateforme protéique

- Prélèvements tissulaires chez 20 hypospades + 2 fetus porteurs d'un hypospade
- Contrôles: Prépuce normal



Gouttière uréthrale

Urèthre hypoplasique

Urèthre normal

Tablier préputial

PROTEINS

RESULTS

VENTRUM

HIGH GELATINASE ACTIVITY
MMP2

LOW CELL JUNCTION PROTEINS
Cadherin E / Claudin 1

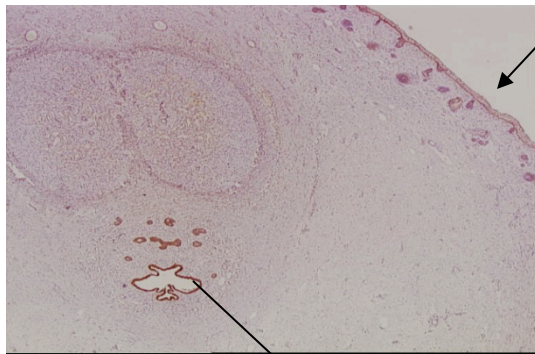
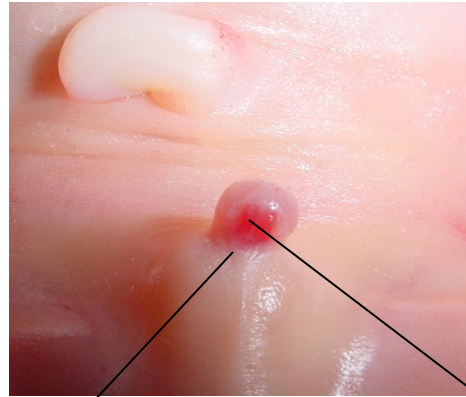
DORSUM
+ CONTROLS

LOW MMP2

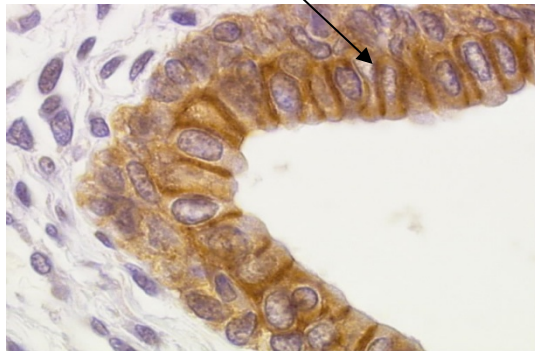
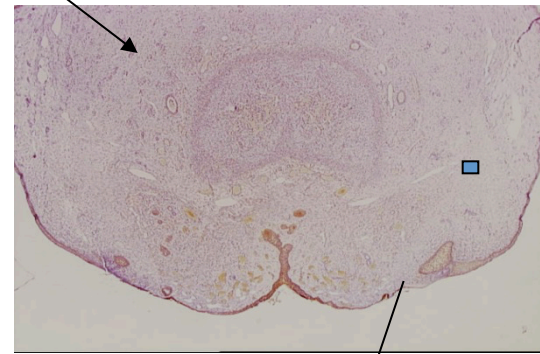
NORMAL CELL JUNCTION PROTEINS

22 week fetus - Hypospadias

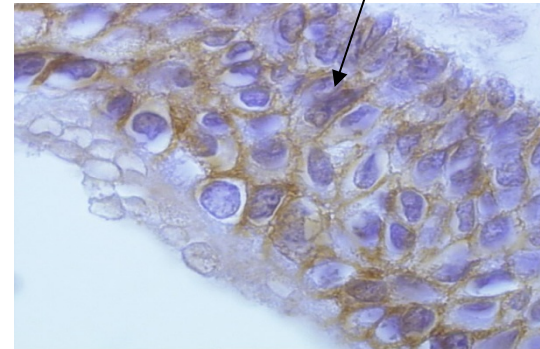
E-Cadherin



x25



x1000



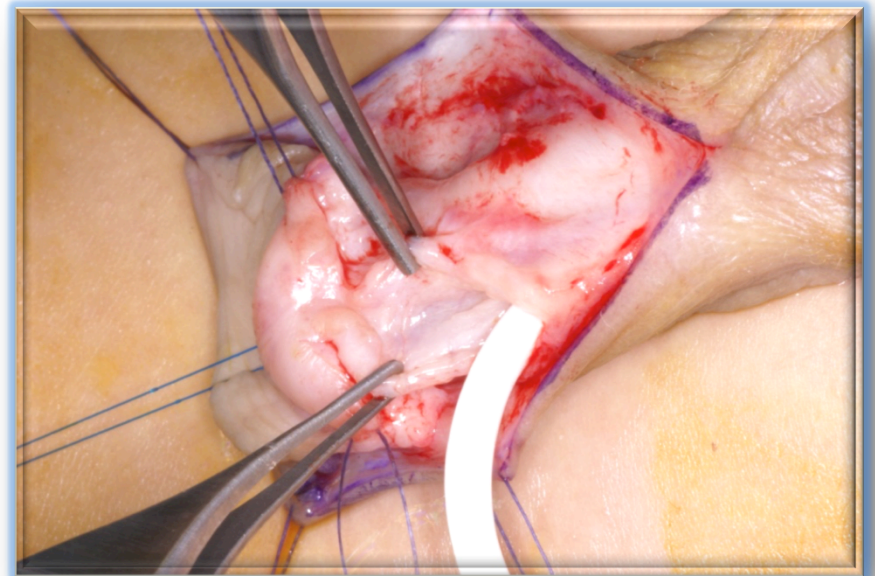
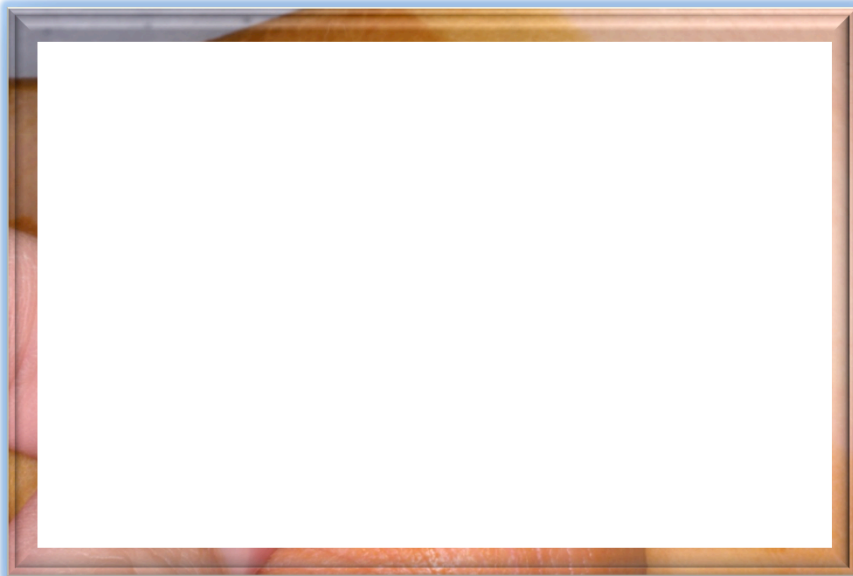
Inadéquation uréthrale tardive

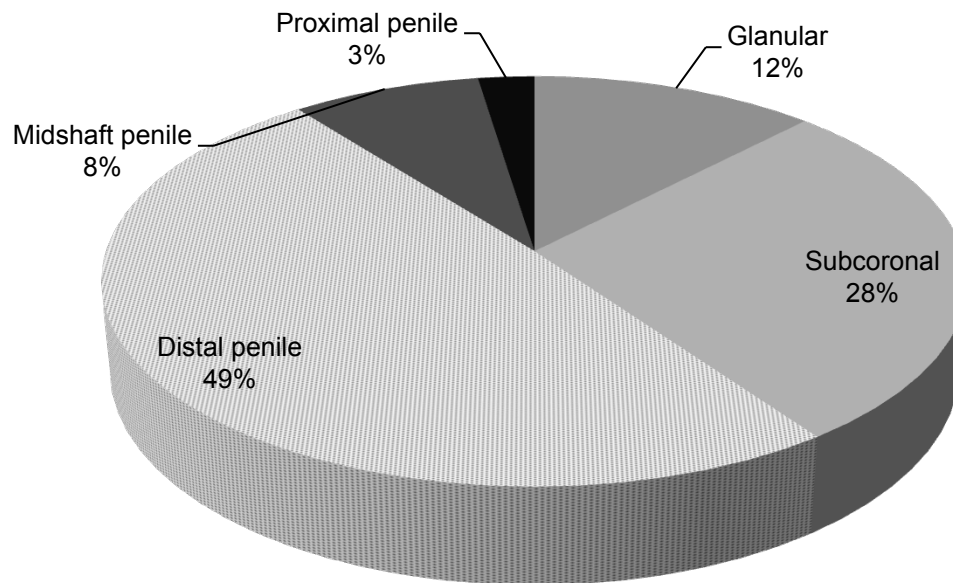
- Techniques **utilisant seulement des tissus ventraux** (Thiersch, Duplay, Orkiszewski, Snodgrass, TIP) semblent rencontrer plus de complications à long-terme car il est probable **que l'urèthre reconstruit ne grandit pas à la même vitesse que le reste de la verge.**
- Les uréthroplasties **combinant tissus dorsaux et ventraux** (Onlay) ou **excluant le segment uréthral dysplasique** (Koff) ont des résultats à long-terme plus solides.

Inadéquation uréthrale tardive

- Duplay 3 après un résultat initial jugé comme « satisfaisant »

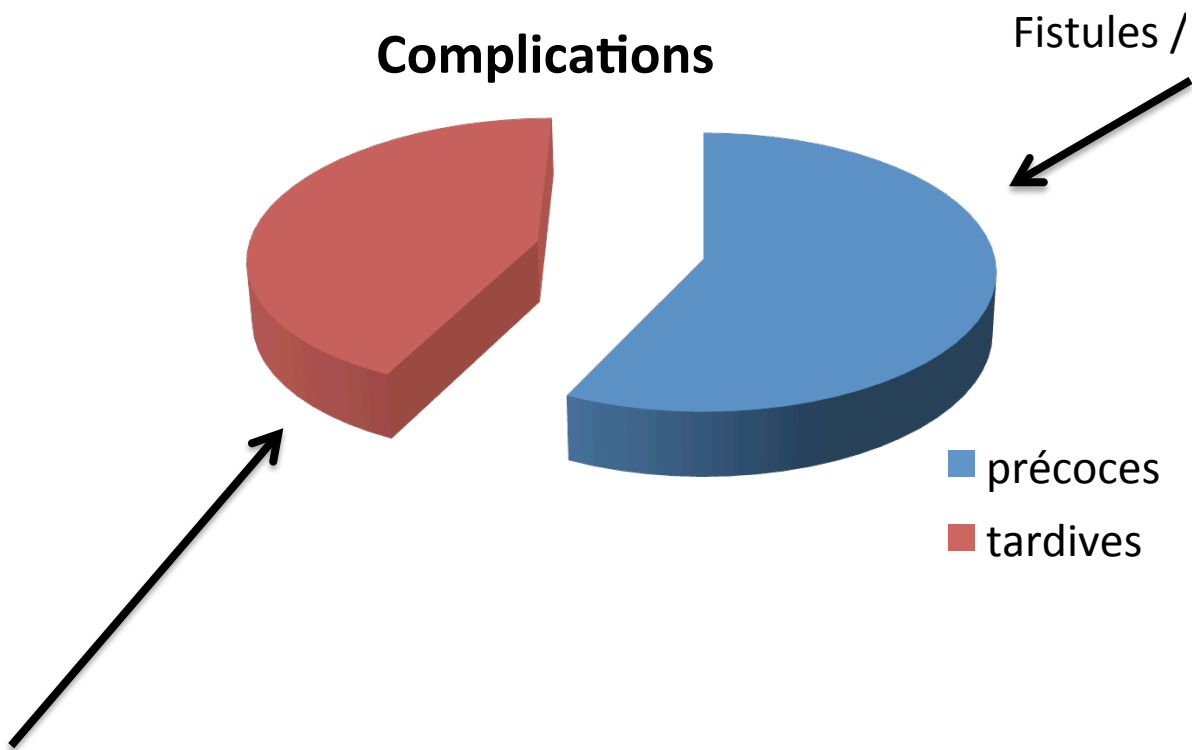
- Incompétence de l'urèthre glanulaire





578 Duplay – 1996 – 2006
Suivi moyen 26 mois

Complications



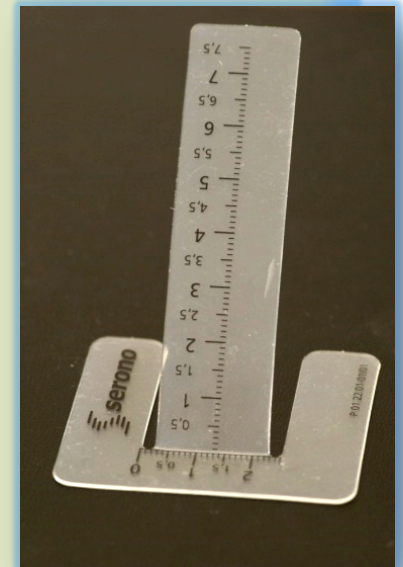
Complications: 153/578 (27%)
118 défauts de cicatrisation (21%)
57% précoces (fistules)
43% tardives (sténoses)

A review of 578 Duplay procedures (article soumis)

p<0.0001

Stimulation hormonale pré-opératoire

- Quels hypospades ?
 - Pénis < 25 mm de rayon dorsal ?
 - Petit gland < 15 mm de largeur
- Quand ?
 - Croissance optimale du TG
 - Peu d'effets secondaires
 - = Sans doute juste après la mini-puberté



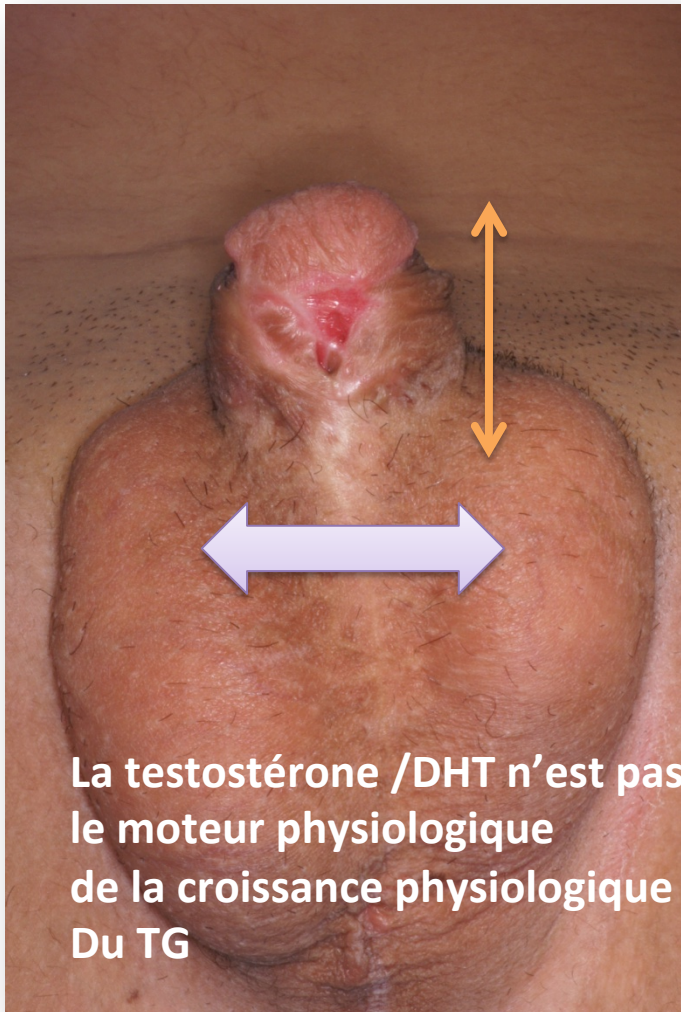
Stimulation hormonale pré-opératoire

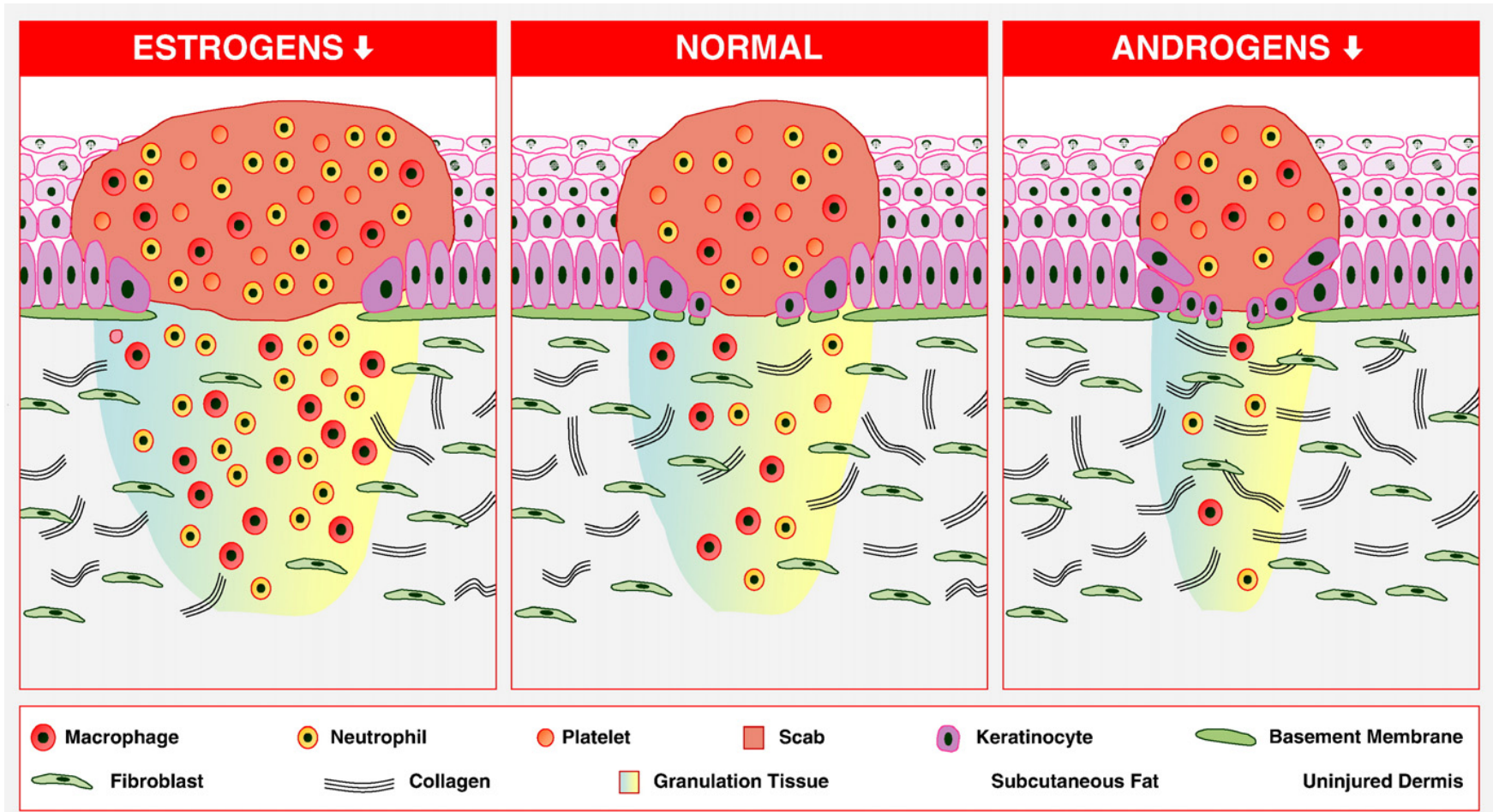
- Pas de consensus
- 3 traitements possible:
 - β HCG (Ovitrelle™)
 - Testostérone systémique
 - Dihydrotestostérone
- Aucun protocole n'est comparable / Pas de contrôle
- Tous ont un effet positive sur la croissance du TG

Effets secondaires des androgènes

- Humeur et comportement
 - Poils pubiens
 - Maturation osseuse
 - Effets potentiels à long-terme sur les cellules germinales
 - Les androgènes ne sont probablement pas le moteur physiologique de la croissance du TG entre la fin de la mini-puberté et la puberté.
- ... et les androgènes ralentissent la cicatrisation post-opératoire

Réponse insuffisante à la Testo

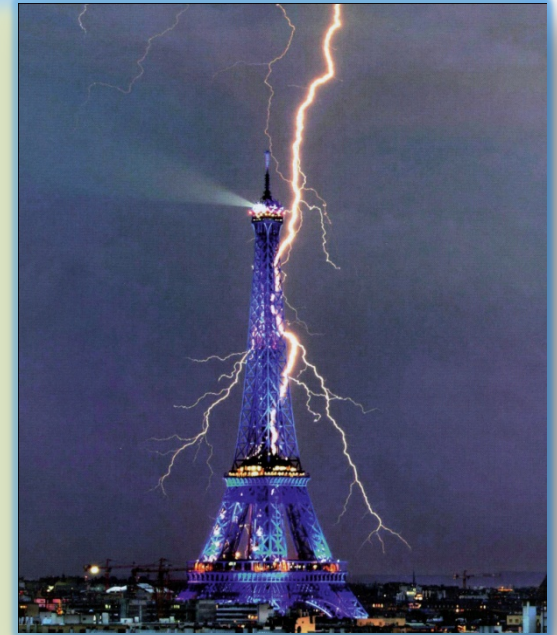




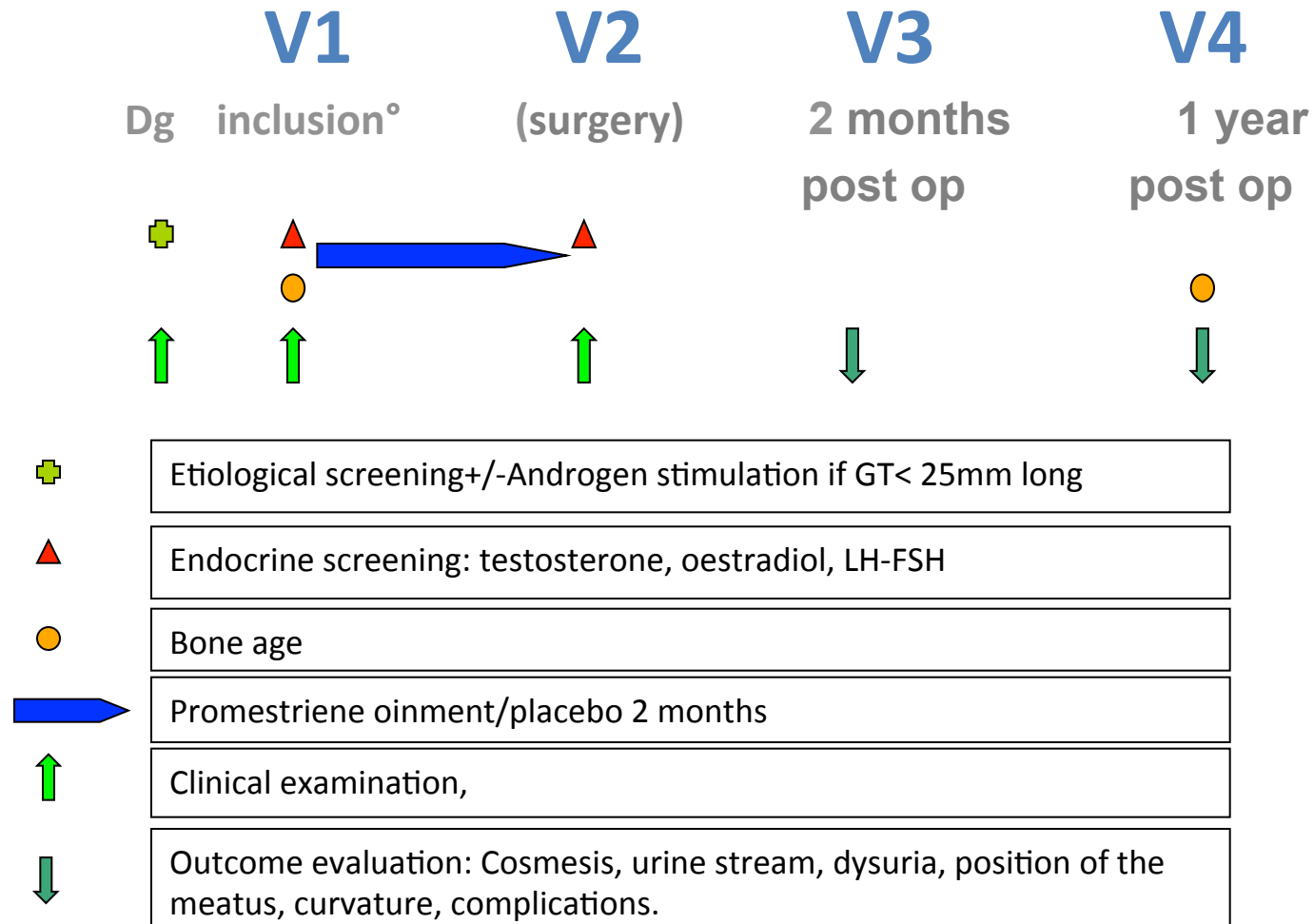
Estrogens accelerate the healing process whereas androgens are primarily deleterious

Discussion: Autres modes de stimulation

- Timing de la stimulation:
Fenêtre de masculinisation
- Facteurs de croissance
 - El Galley R.E. et al 1997 (EGF)
- GH ?
- Antimetalloprotéinases ?
 - Balance protéique anormale des hypospades
- Oestrogènes locaux
 - Etude en cours
- Equisetum arvense (« Horsetail »):
 - Silicic acid, equisitonin, flavonoids alkaloids, phytosterols: Accélération de la cicatrisation tissulaire

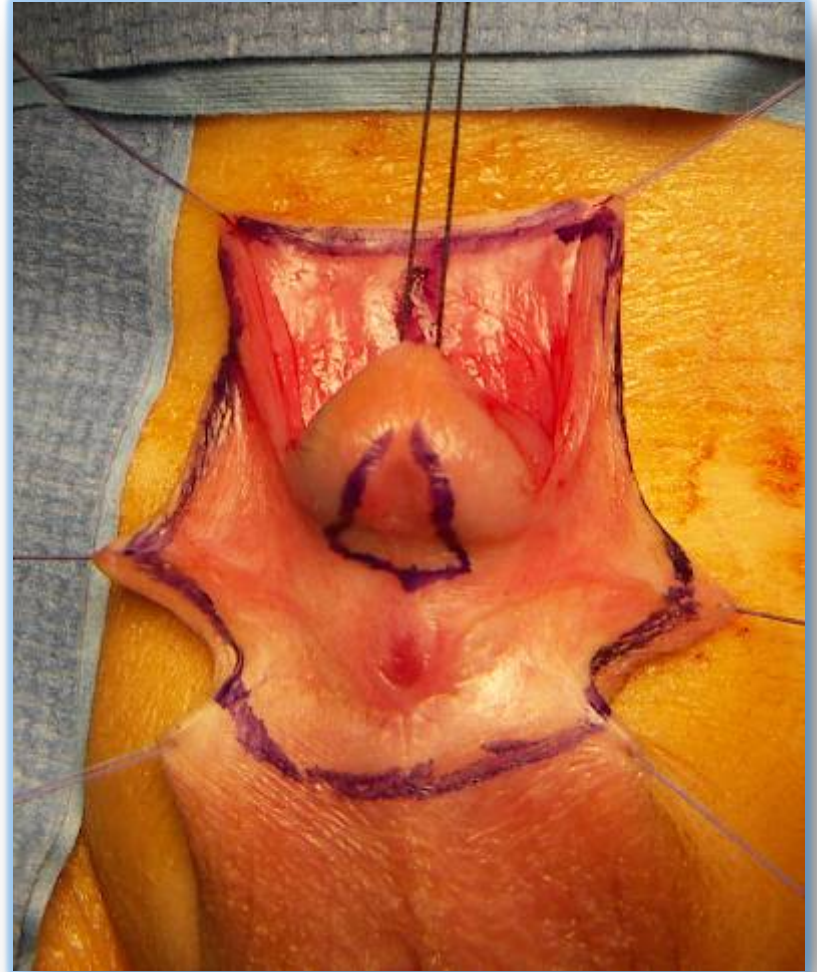


Promestriene study



Evaluation des résultats: Complications de la chirurgie

- Entre 5 et 60% cas selon:
 - La sévérité
 - La technique utilisée
 - L'expérience du chirurgien
 - L'environnement hormonal



Evaluation des résultats fonctionnels

- **Les débitmétrics** montrent souvent des profils plats de miction même si la reconstruction est satisfaisante
 - A cause du matériau utilisé pour l'uréthroplastie
 - A cause de la dyssynergie vésico-sphinctérienne après sonde
- **L'observation de la miction** par les **parents** est souvent imprécise (sauf si il y a d'autres garçons dans l'entourage)
- L'observation de la miction par le **chirurgien** est souvent biaisée
- Les impressions de **l'enfant** sont souvent vagues et imprécises sauf en cas de dysurie significative
 - Adaptation remarquable de l'enfant à la dysurie
- **Calibration** et **uréthrocystoscopie** ne doivent pas être proposées sauf dysurie significative

Evaluation esthétique et conséquences psychosexuelles

- **Esthétique**
 - Très subjectif
 - Variations d'appréciation entre le patient et le chirurgien
- **Sexualité / Conséquences psychologiques**
 - Très peu de publications

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, Gorduza 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.

Hypospadias severity	Preoperative stimulation	Nb hypospadias / year	Technique	Complications	Outcome
<p>Previous surgery</p> <p>Division of the corpus spongiosum :</p> <p>Distal Midshaft Proximal</p> <p>Curvature</p> <p>Moderate Significant</p> <p>Position of the urethral meatus</p> <p>Distal Midshaft Proximal</p> <p>Size of the penis</p> <p>< 25 mm (<1year) > 25 mm (<1 year)</p> <p>Glans width</p> <p>< 20mm >20 mm</p> <p>Labelled endocrine / genetic disorder</p>	<p>Nature</p> <p>HCG Testosterone DHT Other</p> <p>Time lap before surgery</p> <p>< 3 months >3months</p> <p>Dose</p>	<p>< 10</p> <p>10-50</p> <p>>50</p>	<p>Urethroplasties solely using ventral tissues</p> <p>Thiersch Duplay TIP Mathieu</p> <p>Urethroplasties combining ventral and dorsal tissues</p> <p>Onlay Duckett Koyanagi</p> <p>Free grafts urethroplasties</p> <p>Preputial Bracka Buccal mucosa Bladder mucosa Other</p> <p>Urethral mobilization</p> <p>Koff Turner Warwick</p>	<p>Cosmetic</p> <p>Healing complications</p> <p>Fistula Dehiscence</p> <p>Urethral flow impairment</p> <p>Dysuria Urethrocele Stenosis</p> <p>Persistent curvature</p> <p>Ventral Lateral Twist</p> <p>Sexual dysfunction</p>	<p>Surgeon</p> <p>Good</p> <p>Fair</p> <p>Bad</p> <p>Patient</p> <p>Good</p> <p>Fair</p> <p>Bad</p>

Food for thoughts

- A-t-on raison d'utiliser des androgènes pour faire grandir le TG prépubère ?
- Ne serait-il pas plus logique d'utiliser des facteurs de croissance comme la GH ?
- Le fait que la verge ne contient pas de tissu graisseux a-t-il une signification endocrinienne ?
- Y a-t-il une fenêtre de masculinisation ?
- Comment grandit le TG hypospade ?
- Les uréthroplasties utilisant seulement des tissus ventraux sont-elles fiables à long-terme ?



Baliser la prise en charge des DSD

- Définir l'anatomie(phenotyping)
 - **Quels sont les cas qui nécessitent une évaluation biologique ? Une stimulation ?**
 - **Choix de l'urethroplastie**
- Interprétation de la biologie (biotyping)
 - **Est-ce que cela change le traitement?**
 - **Peut-on corrélérer phénotype et biotype?**
- Besoin d'une stimulation hormonale ?
 - **Est-il logique d'utiliser des androgènes? Quand? Effets secondaires?**
- Choix de la chirurgie
 - **Est-ce que la chirurgie est nécessaire? A qui la confier? comment ?**
- Evaluer les résultats
 - **Comment et sur quelle durée?**

ATTENTION

- La chirurgie de l'enfant se fait sur des organes et des tissus **en croissance**
 - Les organes reconstruits doivent grandir avec l'enfant
- = L'évaluation des résultats à long-terme est donc essentielle

Lyon DSD team

- **Endocrinologists**

- Pierre Chatelain
- Marc Nicolino
- Claire-Lise Gay
- Michel David

- **Biologists**

- Yves Morel
- Véronique Tardy
- Ingrid Plotton
- Maguelone Forest

- **Geneticists**

- Patrick Edery
- Marianne Till

- **Pathologists**

- Frédérique Dijoud
- Sophie Collardeau

- **Radiology**

- Jean-Pierre Pracros
- Laurent Guibaud

- **Psychology**

- Jean-Yves Tamet
- Corinne Chich

- **Surgeons**

- Pierre Mouriquand
- Daniela Gorduza
- Delphine Demède
- Pierre-Yves Mure

- **Anesthetists**