

Mémoire de Maîtrise en médecine

Etude rétrospective d'une cohorte de patients avec cryptorchidie, micropénis ou hypospadias. Développement d'un outil diagnostique pour faciliter le diagnostic à la naissance.

(Retrospective study of a cohort of newborns with cryptorchidism, micropenis or hypospadias at birth. Development of a training video facilitating diagnosis at birth.)

Etudiant

Panchaud Lorène

Tuteur

Pr Pitteloud Nelly

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Co-tuteur

Dr Phan-Hug Franziska

Département femmes mère enfant,

Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, CHUV

Expert

Pr Tolsa Jean-François

Chef du Département femmes mère enfant,

Service de néonatalogie, CHUV

Lausanne, 15.12.2017



TABLE DES MATIERES

Abstract	2
Abréviations	3
Remerciements	3
1- Introduction	
1.1 Les variations du développement sexuel chez le nourrisson masculin	4
1.2 La minipuberté	6
2- Objectifs	7
3- Etude rétrospective	
3.1 Matériel et méthode	7
3.2 Résultats	8
3.3 Discussion	12
3.4 Limitations	16
3.5 Conclusion	16
4- Création d'un module « Examen urologique du nourrisson masculin » sur la plateforme Moodle	
4.1 Introduction	17
4.2 Méthode	17
4.3 Contenu du module « Examen urologique du nourrisson masculin »	18
4.3.1 Schémas et textes explicatifs	18
4.3.2 Storyboards pour la voix off et vidéos	26
4.3.3 QCMs d'auto-apprentissage	26
4.4 Conclusion	26
5- Références	27
6- Annexes	31

Abstract

Les micropénis, cryptorchidie et hypospadias font partie des variations du développement sexuel (VDS, en anglais DSD : Disorder of Sex Development). Les VDS sont un groupe de conditions rares avec anomalie des organes génitaux externes et/ou internes. La prévalence peut monter jusqu'à 1/200-1/300 naissances quand les syndromes de Turner, Klinefelter et l'hypospadias sont inclus (Lee et al., 2016). Les VDS peuvent être des signes cliniques qui suggèrent un trouble de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec des diagnostics comme hypogonadisme hypogonadotrope, résistance aux androgènes, déficit en hormone de croissance, etc. Les patients atteints d'une VDS ont besoin d'une prise en charge spécialisée, précoce et multidisciplinaire, afin de mettre en place le bon timing pour les éventuelles analyses ou traitements hormonaux et/ou chirurgicaux (Lee et al., 2006).

Le diagnostic clinique précis à la naissance n'est pas toujours facile pour les jeunes médecins mais fondamental pour dépister une pathologie sous-jacente.

Une étude rétrospective monocentrique (CHUV) sur les six dernières années a permis de faire un état de lieux de la prise en charge endocrinologique actuelle des enfants avec cryptorchidie, micropénis et hypospadias à Lausanne. D'autre part, la création d'un module Examen urologique sur la plate-forme Moodle rassemble des vidéos d'examen clinique développées dans ce travail avec le SAM, agrémentées de textes et schémas explicatifs sur le développement des organes génitaux masculins et la physiopathologie des VDS. Le tout devrait permettre d'améliorer la performance des jeunes médecins confrontés à l'examen génital des nouveaux-nés.

Abréviations

VDS : Variation du développement sexuel
Cryp, Crypt, Crypto : cryptorchidie
Hyp : hypospadias
Microp : micropénis
Minip, Minipub : minipuberté
Testo : testostérone
Hypo hypo, HH : hypogonadisme hypogonadotrope
DHT : dihydrotestostérone
AMH : hormone anti-müllérienne
SAM : Service d'Appui Multimédia
Unil : Université de Lausanne
US : Ultrason

Remerciements

D'immenses mercis à la Pr Pitteloud d'avoir soutenu ce travail comme tutrice et au Pr Tolsa d'avoir accepté d'être l'expert de ce master.

Mes remerciements suivants vont tout naturellement vers ma co-tutrice la Dre Phan-Hug pour son soutien indéfectible et sa disponibilité sans bornes. Merci d'avoir accepté de me prendre sous votre aile et de m'avoir proposé un projet aussi génial (quoiqu'ambitieux) ! Même si ce Master a été beaucoup de travail, avec sans cesse de nouvelles petites choses à ajouter, j'en tire une montagne de connaissances, et j'espère, à mon niveau, initier au moins un minime progrès vers la prise en charge des enfants atteints de Variations du Développement Sexuel à Lausanne.

Ensuite, un énorme merci au SAM, en particulier Salomé Machut pour avoir réalisé les vidéos et Numa Luraschi pour les schémas, tous d'une qualité irréprochable ! Cela ajoute une véritable plus-value et augmente considérablement l'intérêt des étudiants pour en apprendre davantage sur le sujet de ce Master, sans parler de l'aspect durabilité dans le temps. Merci pour tous vos conseils concernant la mise en scène. Merci également aux enfants et leurs parents qui ont accepté de participer à ce travail.

Enfin, merci à tous mes proches qui m'ont soutenue moralement pendant toute la durée du Master, soit depuis la recherche de littérature jusqu'à la rédaction du mémoire que vous tenez entre vos mains/claviers actuellement. Merci à tous ceux qui vont prendre le temps de lire ce travail et de lui offrir le meilleur accueil possible, en partageant votre propre curiosité avec la mienne, afin de vous plonger dans ce sujet pas encore très bien connu à grande échelle.

1- Introduction

Les Variations du Développement Sexuel (VDS, en anglais DSD : Disorder of Sex Development) sont un groupe de conditions rares avec anomalie des organes génitaux externes et/ou internes. La prévalence peut monter jusqu'à 1/200-1/300 naissances quand les syndromes de Turner, Klinefelter et l'hypospadias sont inclus (Lee et al., 2016). Les VDS peuvent être des signes cliniques qui suggèrent un trouble de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique avec des diagnostics comme hypogonadisme hypogonadotrope, résistance aux androgènes, déficit en hormone de croissance, etc. Les patients atteints d'une VDS ont besoin d'une prise en charge spécialisée, précoce et multidisciplinaire, afin de mettre en place le bon timing pour les éventuelles analyses ou traitements hormonaux et/ou chirurgicaux (Lee et al., 2006).

Ce master se concentre sur le micropénis, la cryptorchidie et l'hypospadias qui font partie des VDS chez le garçon. Voici quelques définitions :

1.1. Les variations du développement sexuel chez le nourrisson masculin

L'hypospadias est une « malformation congénitale dans laquelle l'ouverture de l'urètre est située sur la face ventrale du pénis »¹, et qui résulte d'une fermeture anormale de l'urètre autour des semaines 8 à 14 post-conception (Carmichael et al., 2012). La prévalence de cette affection se situe en moyenne entre 2 et 4,5 pour 1'000 en Europe et aux USA (Carmichael et al., 2012 ; Springer et al., 2016 ; Paulozzi et al., 1997 ; Lund et al., 2009).

Fig. 1 Types d'hypospadias

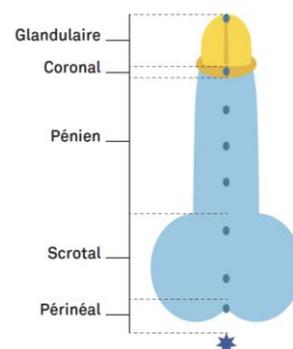
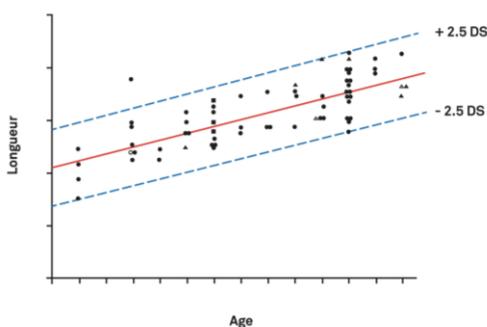


Fig. 2 Principe général des valeurs de norme pour les micropénis



« Le **micropénis** est défini comme une longueur pénienne inférieure à -2.5 DS (déviations standard) sans hypospadias »² ; les normes sont différentes selon l'âge de l'enfant et son origine raciale (Çamurdan et al., 2007 ; Feldman et al., 1975). La revue de la littérature effectuée pour ce travail a montré que peu d'études ont évalué les normes de taille de la verge, et le nombre d'enfants analysés est souvent restreint. Pour ce travail, et

en accord avec plusieurs spécialistes locaux (endocrinologues pédiatres, chirurgiens), il a été décidé d'utiliser comme valeurs de norme les chiffres selon UpToDate³ de l'article de Feldman pour les prématurés, l'étude longitudinale zurichoise de Zachmann et al. (1974)

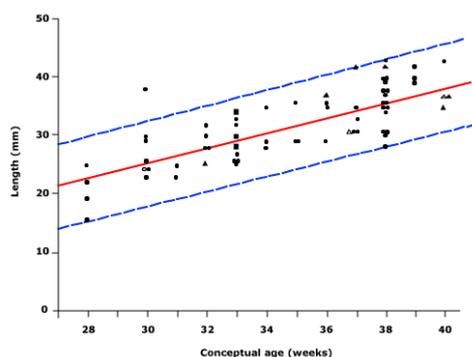
¹ Traduction libre de Carmichael et al., 2005

² Traduction libre de Çamurdan et al., 2007

³ UpToDate : Evaluation of the infant with atypical genitalia (disorder of sex development)

pour la naissance des nouveaux-nés à terme, et enfin l'étude plus récente de Çamurdan et al. (2007) pour la minipuberté.

Fig. 3 Valeurs de norme (chiffrées) pour les micropénis, selon l'âge (gestationnel et post-natal)



Feldman et al., 1975

	Moyenne (+/- 1DS) en cm	Moyenne -2.1/2SD
A terme	3.5 +/- 0.4	2.5

Zachmann et al., 1974 ; Lee et al., 2006 ; Largo + Prader et al., 1983

Âge	Longueur pénis (cm)	Moyenne -2.5SD
1-3 mois	3.95+/-0.35	3.05
3-6 mois	4.26+/-0.4	3.24
6-12 mois	4.65+/-0.47	3.48

Çamurdan et al., 2007

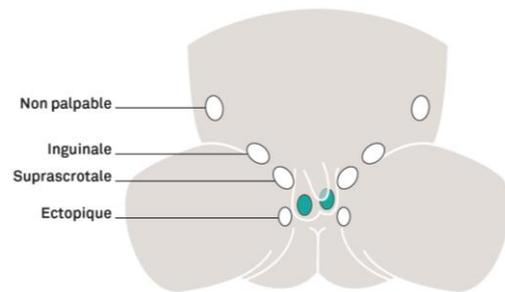
La **cryptorchidie** est par définition l'absence des testicules (uni- ou bilatéralement) dans les bourses (UpToDate, Undescended testes (cryptorchidism) in children: Clinical features and evaluation) pour un nouveau-né à terme. Voici quelques autres définitions pour clarifier la nomenclature :

- **Rétention testiculaire** : le testicule ne peut pas être placé dans le scrotum lors de l'examen clinique. On peut considérer ce terme français comme synonyme à « cryptorchidie » utilisé également dans les pays anglophones.
- **Testicule rétractile (ou oscillant)** : le testicule se trouve sur le trajet de migration normal, est hors du scrotum, mais peut par contre y être placé, surtout après abolition du réflexe crémasterien⁴.
- **Testicule ascenseur** : il s'agit d'une cryptorchidie acquise. Le testicule était en place dans le scrotum à la naissance, puis il en est ressorti lors de la croissance. Cette condition nécessite une chirurgie.
- **Ectopie testiculaire** : dans ce cas, le testicule n'est pas présent dans les bourses et ne se trouve pas sur le trajet de migration normal.

⁴ Le réflexe crémasterien provoque la contraction du muscle crémasterien qui fait monter le testicule ipsilatéral lorsque l'on percute une zone médiane supérieure de la cuisse. Cette contraction de muscles arrive également suite au froid, ou à des manipulations. Il peut être aboli si l'enfant prend un bain et on peut l'abolir volontairement en le déclenchant plusieurs fois.

La prévalence de la cryptorchidie à la naissance se situe entre 2 et 9% (Kaleva et al., 2005 ; Boisen et al., 2004), et entre 20-30 % chez les prématurés de moins de 37 semaines de gestation (ou d'aménorrhée) (Berkowitz et al., 1993 ; Ghirri et al., 2002). Avec la minipuberté et les descentes spontanées, la prévalence à 3 mois chute jusqu'à 2% (Virtanen et al., 2008 ; Berkowitz et al., 1993). On classe les cryptorchidies selon la position la plus basse du testicule lors de l'examen clinique. On peut ainsi se trouver face à une cryptorchidie supra-scrotale, inguinale ou encore abdominale (Fig. 4). On note également si le testicule est non palpable ou ectopique, c'est-à-dire pas dans les bourses et pas sur le trajet de migration normal. Les causes de la cryptorchidie sont souvent multifactorielles : hormonales, génétiques ou environnementales (Robin et al., 2010 ; Virtanen et al., 2007).

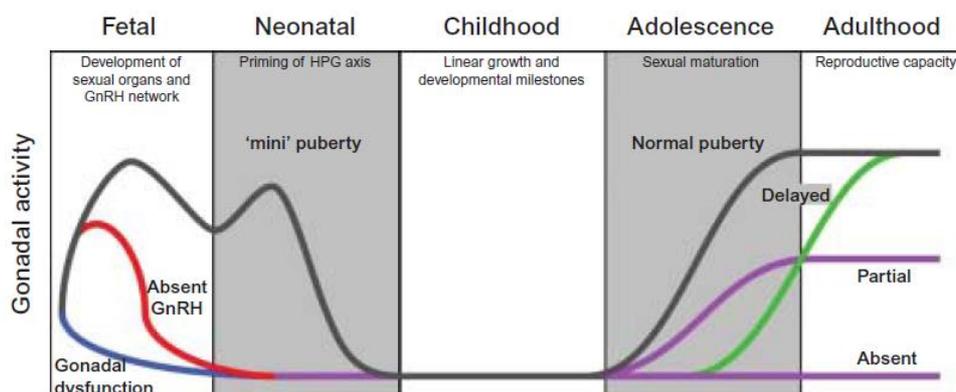
Fig. 4 Positions testiculaires



1.2. La minipuberté

La « minipuberté » est définie comme la période néonatale entre 2 semaines et 6 mois de vie, et dans laquelle l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique est activé : la concentration sérique des hormones atteint alors des valeurs proches de celles de l'adulte (Fig. 5). La minipuberté se présente ainsi comme une fenêtre d'opportunité pour le diagnostic des différentes VDS (Kuiri-Hänninen et al., 2014).

Fig. 5 Activité de l'axe gonadotrope dans le temps



Dwyer et al., 2015

2- Objectifs

Le diagnostic clinique précis à la naissance et la classification des différents VDS n'est pas toujours facile pour les jeunes médecins ; par contre, il est la base pour dépister une pathologie sous-jacente et pour amener une amélioration de la prise en charge.

C'est pour ces différentes raisons qu'un travail de Master de médecine en deux parties a été prévu :

- Premièrement, une étude rétrospective monocentrique (CHUV) sur les six dernières années a été conduite pour faire un **état des lieux** de la situation endocrinologique des enfants avec cryptorchidie, micropénis et hypospadias à Lausanne, et pour ainsi identifier des **points à améliorer** quant à la prise en charge actuelle.
- Deuxièmement, un nouvel espace sur la plateforme Moodle au sujet des variations du développement sexuel chez le garçon a été développé en collaboration avec l'unité pédagogique de l'Unil et le SAM (Service d'Appui Multimédia). L'objectif a été que le public-cible (étudiants en médecine et médecins en contact avec la pédiatrie et néonatalogie particulièrement) ait à sa disposition des **documents concernant les VDS chez les nourrissons masculins** sous forme de vidéos et de textes théoriques. Ainsi, cette plate-forme devrait permettre aux jeunes médecins d'identifier plus facilement ces conditions, et d'avoir une vue d'ensemble de la différenciation sexuelle jusqu'aux facteurs de risque qui pourraient favoriser une VDS.

3- Etude rétrospective

3.1 Matériel et Méthode

Dans l'étude rétrospective, les données cliniques, génétiques, biologiques et celles concernant les facteurs de risques ont été recueillies dans les dossiers des données de garçons suivis dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique au CHUV en raison d'une VDS à la naissance. Les données ont été mises dans une base de données Excel où elles ont été codées.

Critères d'inclusion :

- Nouveaux-nés à partir de 35 semaines de gestation et nés entre le 01.01.2010 et le 30.06.2016 inclus.
- Présence d'une cryptorchidie uni- ou bilatérale en position supra-scrotale, inguinale ou abdominale et/ou micropénis et/ou hypospadias

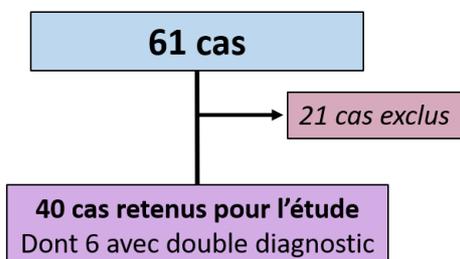
Critères d'exclusion :

- Prématurés <35 semaines
- Testicules qui se trouvent au niveau scrotal haut ou testicules qui peuvent être abaissés dans le scrotum

Après le feu vert de la Commission d'Ethique, le recueil de données dans les dossiers a pu commencer, et de la statistique descriptive a ensuite été utilisée pour donner les résultats qui seront présentés sous forme de tableaux.

3.2 Résultats

Fig. 6 Cohorte suivie entre le 01.01.2010 et le 30.06.2016



61 cas ont été identifiés entre 1.1.2010 et le 30.06.2016 et envoyés en consultation pour une suspicion de cryptorchidie, hypospadias et/ou micropénis. Parmi eux, 14 cas (23% de la population) ont été exclus de l'étude, car le diagnostic n'a pas pu être confirmé en consultation spécialisée. 7 autres cas ont été exclus car ils étaient nés prématurés à moins de 35 semaines de gestation. Dans notre étude, nous nous trouvons donc avec en proportion 37.5% des cas (15/40) étant des cryptorchidies, 7.5% des micropénis (3 cas), environ 40% étant des hypospadias (16/40), et 15% des cas avaient deux variations de développement sexuel en même temps, à savoir une cryptorchidie doublée d'un micropénis dans 3 cas sur 5, et une cryptorchidie avec un hypospadias dans 3 cas sur 5.

Les moyennes d'âge à la première consultation endocrinologique sont rassemblées sur le *Tableau 1*. Ainsi, pour toute VDS confondue elle est de 9.6 mois de vie, et elle atteint 9.2 mois en moyenne pour les 6 enfants de l'étude avec un double-diagnostic de variation du développement sexuel (c'est-à-dire 2 VDS concomitantes).

Tableau 1 Moyennes d'âge des cas à la première consultation

VDS	Cryptorchidie seule	Hypospadias seul	Micropénis seul	Double-diagnostics
Âge (mois)	15.4	3.5	13.7	9.2

Des investigations endocrinologiques ont été faites chez 87.5% des 40 enfants inclus (cf. *Tableau 2*). Chez 22 enfants sur 40, des résultats pathologiques ont été retrouvés, ce qui correspond à 55% de la population étudiée et 63% environ des patients qui ont eu un laboratoire.

La minipuberté a été analysée dans 42.5 % des cas (17/40). 37.5 % des enfants ont eu un test au Prényl (stimulation testiculaire par hCG : 15/40 cas). Environ 12.5 % (5/40 cas) n'ont pas eu d'investigation endocrinologique du tout. Parmi ces 5 cas il y avait 3 hypospadias péniens, 1 cas de rétention testiculaire supra-scrotale bilatérale, et un micropénis. Tous les 5 ont été vus en consultation après la minipuberté.

Tableau 2 Timing et modalités des investigations

Sur 40 cas inclus dans l'étude (2010-2016) :	
Bilan uniquement à la naissance	1
Bilan uniquement à la minipuberté (2-6 mois)	11
Bilan Prégnyl uniquement	13
Double-bilan naissance + minipuberté	5
Double-bilan naissance + Prégnyl	1
Double-bilan minipuberté + Prégnyl	1
Bilan hors naissance, minipuberté et Prégnyl	3
Caryotype effectué	24
Ont eu US abdominal → Présence de structures müllériennes	21 1 cas
Au total, résultats anormaux bilan hormonal	22/40
Pas eu d'investigation endocrinologique	5

Parmi les 3 enfants qui ont eu leur bilan en-dehors des périodes néonatale et minipubertaire et qui n'ont pas eu de stimulation par le Prégnyl, 1 cas présentait une valeur d'AMH légèrement trop basse (193.4 pour une norme à >250) à 26 mois de vie. Les deux autres étaient âgés de 7 et 8 mois et présentaient un taux d'AMH normal à 980 et 500 respectivement.

Un caryotype a été effectué chez plus de la moitié des cas (24/40). Parmi les enfants qui ont eu un caryotype, il y avait 10 cryptorchidies isolées (dont 2 vanishing testes) et 8 hypospadias isolés, mais aucun micropénis isolé. Le caryotype a été effectué chez tous les 3 cas avec double-diagnostic d'hypospadias avec cryptorchidie, et chez les 3 double-diagnostic de micropénis avec cryptorchidie.

Parmi les 10 cryptorchidies avec caryotype, il y a 3 cas de testicules non palpables, 3 cas de cryptorchidie inguinale bilatérale, 2 cas avec testicule non palpable d'un côté et inguinal de l'autre, un cas de cryptorchidie inguinale unilatérale et enfin un cas de cryptorchidie non défini. Les hypospadias isolés glandulaires, coronaux et pénien distal et moyen n'ont pas eu de caryotype. 1 hypospadias pénien proximal sur les 2 de la population étudiée n'a pas eu de caryotype non plus. L'autre hypospadias pénien proximal ainsi que les hypospadias péno-scrotaux et périnéal ont eu un caryotype.

Le caryotype a été demandé pour aider à déterminer le sexe à la naissance pour 3 cas : 2 hypospadias péno-scrotaux et un hypospadias pénien proximal avec AMH abaissée. Chez les 21 autres, le caryotype confirmait l'attribution du sexe à la naissance.

Concernant le *Tableau 3* sur la page suivante, chez 1 enfant vu **uniquement à la naissance** (N°1), la valeur d'AMH était abaissée, ce qui met sur la piste d'une possible dysgénésie gonadique.

Les 5 enfants qui ont eu un bilan à la **naissance et à la minipuberté** ont montré des résultats concordants concernant la testostérone et le ratio testostérone/DHT. Parmi eux, l'attribution du sexe à la naissance n'était pas évidente pour 3 enfants (N°2, 3 et 4), nécessitant alors une évaluation multidisciplinaire.

Parmi les 11 enfants qui ont eu un bilan **uniquement à la minipuberté**, 2 ont eu des valeurs basses concomitantes de LH et FSH (N°7 et 11), ce qui fait suspecter un hypogonadisme hypogonadotrope. Chez l'un de ces 2 enfants, la valeur d'AMH aussi était abaissée et orientait donc en plus vers une dysgénésie gonadique (N°7).

Chez 5 enfants, la production de la testostérone a été diminuée (N°7, 10, 13, 16 et 18), avec suspicion d'un problème de synthèse de la testostérone : parmi eux, 2 enfants avaient une production de testostérone effondrée avec un diagnostic de vanishing testis retenu (N°16 et 18), 1 enfant avait une valeur de LH abaissée mais avec un dosage d'AMH concomitant normal, ce qui oriente plutôt vers un problème de production de testostérone dans le cadre d'un possible hypogonadisme hypogonadotrope (N°10). Le 4^e cas est l'un des 2 cas discutés plus haut avec des valeurs de LH, FSH et AMH aussi abaissées (N°7). Chez le dernier enfant avec une testostérone abaissée (N°13), la différenciation avec une dysgénésie gonadique n'a pas pu être faite à cause de l'absence d'une valeur d'AMH. Par ailleurs, les valeurs de LH et FSH étaient normales selon les normes utilisées. Chez cet enfant qui se présentait avec un micropénis dans le cadre d'une dysplasie septo-optique, c'est par contre le diagnostic d'un panhypopituitarisme avec hypogonadisme hypogonadotrope qui a finalement été retenu.

9 enfants ont eu un ratio testostérone/DHT pathologique (N°2, 8, 9, 11, 15, 17, 19, 20 et 21), ce qui peut être un indice pour un possible déficit de l'enzyme 5-alpha-réductase. Par contre, chez aucun de ces 9 cas la suspicion d'un déficit en 5-alpha-réductase n'a pu être confirmée. A noter encore que chez 2 de ces enfants (N° 8 et 21), il y avait aussi des signes de dysgénésie gonadique, avec une valeur d'AMH abaissée.

Chez 7 cas, une analyse du profil urinaire a été documentée dans le dossier, mais n'a mis en évidence aucune anomalie détectable.

7 enfants ont eu une analyse génétique du récepteur aux androgènes, mais aucune mutation n'a été trouvée.

Tableau 3 Résumé des anomalies hormonales retrouvées dans la cohorte d'enfants avec VDS

N° cas	Âge (mois)	Post hCG (P)	LH UI/l (>0.65)	FSH UI/l (>0.86)	AMH pmol/l (>250)	T nmol/l (>0.5)	DHT nmol/l	Ratio T/DHT (<10)	CT	Dia
1	0				119	-	-	-		Dys
2	2		2.5	0.8	755	9	0.28	32.14	XY	5aR
3	0				114	6.4	1.57	4.1	XY	
	2		15.5	4.6	176	9.3	1.27	7.3		Dys
4	2		3.5	2.9	138.6	4.4	3	1.5	XY	Dys
5	2		3.4	5.8	139	8.2	-	-	XY	Dys
6	1.5		<0.1	2.6	73	0.8	0.27	2.96	XY	Dys
7	2		0.1	0.32	164	0.087	-	-	XY	HH/ Dys
8	2		6.1	1.6	107.4	9	0.38	23.7	-	5aR/Dys
9	2.5		2	2.2	2446	6.9	0.28	24.6	XY	5aR
10	3		0.3	1.5	1193	0.2	-	-	-	HH
11	3	P	<0.5	0.6	323	0.1 31.2	0.2 0.28	0.5 111.4	XY	HH 5aR
12	4		2.2	2.89	164	3.9	-	-	-	Dys
13	5		1.9	1.9	-	0.4	-	-	-	Pb ST/ HH
14	7	P	-	-	164	1.5	0.25	6	XY	Dys
15	7	P	-	-	800	17.5	0.2	87.5	XY	5aR
16	7	P	43.6	293.1	-	<0.1	-	-	XY	VT
17	9	P		-	622	18.9	1.81	10.4	-	5aR
18	9	P	6.5	123.1	<0.1	0.2	0.12	1.66	XY	VT
19	9	P	0.5	0.9	1233	27.7	1.29	21.5	XY	5aR
20	15	P	-	-	1929	18.7	1.46	12.8	XY	5aR
21	17	P	-	-	104.4	12.2	0.49	24.9	XY	Dys, 5aR
22	26		-	-	193.4	-	-	-	-	Dys

DHT : Dihydrotestostérone / **CT** : Caryotype / **Post HCG** : après test au Prégnyl (le test au Prégnyl est un test de stimulation par hCG, cf. Bertelloni et al., 2017) / **Dys** : dysgénésie gonadique / **5aR** : 5-alpha-réductase / **HH** : hypogonadisme hypogonadotrope / **Pb ST** : problème de synthèse de testostérone / **VT** : vanishing testis.

Dans ce tableau sont rassemblés les résultats pathologiques. Les prélèvements entre 1.5 et 6 mois de vie sont considérés comme des prélèvements lors de la minipuberté. Les normes retrouvées dans la littérature au moment de la minipuberté sont indiquées sur la première ligne entre parenthèses (Main et al., 2000 ; Rey et al., 1999 ; Maimoun et al., 2011 ; Pang S et al., 1979).

Les dosages de la LH et FSH ont été faits dans les laboratoires au CHUV par immuno-essai. La testostérone a été analysée par spectrométrie de masse. Les dosages de la DHT et de l'AMH ont été faits effectués dans des laboratoires externes, par immuno-essai et par immunochimie respectivement

Finalement, à côté des 14 cas chez qui aucun élément anamnestique concernant la grossesse n'a été documenté, la lecture des dossiers a permis la mise en évidence de plusieurs facteurs de risque déjà décrits dans la littérature : il y avait d'une part mention de traitements pris pendant la grossesse dans 9 cas sur 40. Parmi les médicaments figuraient : 2 fois la carbamazépine, 1 fois le clobazam, 2 fois les progestines, 2 fois une prise de paracétamol durant toute la grossesse, et un cas avec une prise de corticoïdes. D'autre part, il y avait pour 16 cas des facteurs de risque sous forme d'habitudes maternelles : 2 femmes avaient fumé pendant la grossesse, 1 avait une consommation de plus de 10 cafés par jour, et 2 ont bu de l'alcool. 3 mères ont présenté un diabète gestationnel. Enfin, 10 cas ont eu un retard de croissance intra-utérin (RCIU), à savoir 8 hypospadias isolés et 2 double-diagnostics d'hypospadias avec une cryptorchidie concomitante.

3.3 Discussion

Dans cette étude rétrospective, nous avons pu mettre en évidence que le diagnostic de VDS chez les enfants envoyés n'a pas toujours pu être confirmé, et que les enfants sont souvent vus tardivement dans une évaluation endocrinologique.

Les cas exclus de l'étude étaient surtout des **micropénis**, le tout étant probablement dû à une technique de mesure erronée, car elle a engendré 10 sur-diagnostics de micropénis sur les 14 cas exclus. Grâce à la vidéo mise sur pied avec l'appui du SAM, les jeunes médecins assistants devraient à l'avenir acquérir une bonne technique de mesure et comparer les valeurs obtenues avec les tableaux de norme pour l'âge. Ainsi, le but est de réduire ce nombre de faux-positifs, source d'anxiété pour la famille, et amenant des investigations superflues, coûteuses et invasives pour le nourrisson.

Parmi les enfants envoyés pour **cryptorchidie**, le diagnostic n'a pas pu être retenu chez 4 cas. En effet, chez deux enfants il était possible de positionner les testicules dans les bourses, et l'un avait des testicules en position scrotale haute. Tous les trois n'entraient donc pas dans la définition d'une cryptorchidie. Le dernier cas de faux-positif présentait des testicules oscillants, qui est l'un des diagnostics différentiels de la cryptorchidie et n'en est donc pas considéré comme une. Parmi les enfants envoyés à la naissance il est possible que la minipuberté ait fait descendre les testicules dans les bourses (Berkowitz et al., 1993). Chez les enfants plus âgés, la technique d'examen doit être interrogée. Par ailleurs, ceci est également un des buts des vidéos mises sur pied avec l'appui du SAM. Un autre problème avec la cryptorchidie concerne la nomenclature. En effet, puisqu'elle ne fait pas l'objet d'un consensus unique international, plusieurs terminologies coexistent selon les pays et la langue, et rend difficile la comparaison de données et d'études. A la récolte des données lors de ce travail, des termes divers étaient utilisés et ne désignaient pas toujours la même chose, ou au contraire ne donnaient qu'une information imprécise (« Testicules en profondeur » par exemple).

Le diagnostic d'un **hypospadias** étant plus évident, il est normal de constater qu'il n'y avait pas de faux diagnostic parmi les enfants avec hypospadias.

Dans 21 cas, les enfants étaient envoyés après la période de la minipuberté. Il était alors trop tard pour analyser la montée physiologique des hormones (Kuiri-Hänninen et al., 2014). L'analyse de la minipuberté remplace le test au Prégnyl qui est invasif et moins physiologique. 15 cas ont eu un test de stimulation qui pourrait donc être évité si l'enfant avait été envoyé entre 2 et 6 mois de vie.

Les enfants avec hypospadias ont été vus en moyenne plus précocement que les enfants avec cryptorchidie et micropénis, avec des premières consultations majoritairement entre les 2 à 6 mois communément décrits comme étant le pic « mini-pubertaire » chez les nourrissons. Ils ont donc eu un bilan hormonal plus complet que les enfants avec cryptorchidie et micropénis qui sont pourtant cliniquement plus suspects d'avoir un hypogonadisme hypogonadotrope (Lambert et al., 2016) dont le diagnostic peut être posé lors de la minipuberté.

Dans la littérature il est difficile de trouver des guidelines claires quant à l'analyse hormonale. De nombreux auteurs insistent sur l'absence de consensus entre les différents pays concernant le timing exact des analyses en périnatal, bien qu'ils disent majoritairement « le plus tôt possible », sans avancer de chiffre. (Lee et al., 2016 ; Kuiri-Hänninen et al., 2014 ; Morel et al., 2001 ; Moshiri et al., 2012). Dans cette étude, 87.5 % des enfants ont eu un bilan. Des résultats anormaux ont été retrouvés chez seulement 42.5 % des cas.

Dans cette étude, la valeur d'AMH était pathologiquement abaissée chez 12 enfants, ce qui oriente vers une dysgénésie gonadique, et soutient l'hypothèse d'une dysgénésie gonadique ayant débuté déjà en anténatal (Wohlfahrt-Veje et al., 2009 ; Skakkebaek et al., 2001).

La minipuberté est le moment idéal pour faire un diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope (Kurtoglu et al., 2014). Dans notre étude, 3 enfants ont pu être identifiés. Malheureusement, le dosage de la LH et FSH a été fait seulement chez 22 enfants sur 40. Cliniquement, les 3 enfants identifiés présentaient un testicule droit non palpable chez un cas, et chez 2 cas un micropénis doublé d'une cryptorchidie bilatérale (inguinale bilatérale pour l'un, et l'autre avec un testicule gauche abdominal et droit inginal). Ceci va dans le sens de l'étude de Lambert et al. qui a trouvé un micropénis et/ou une cryptorchidie uni- ou bilatérale chez un tiers des enfants avec un hypogonadisme hypogonadotrope congénital (Lambert et al., 2016).

Selon nos résultats, ce sont surtout les enfants avec cryptorchidie et micropénis chez qui l'analyse de la minipuberté devrait être proposée, même si un diagnostic définitif ne peut être posé que dans la moitié des cas environ d'ici à la fin de la minipuberté (Thyen et al., 2006).

Il est intéressant de constater que pour un enfant avec un hypogonadisme hypogonadotrope sur les 3, il y a également des signes de dysgénésie lors de la minipuberté. Pourtant, dans la littérature, les dysgénésies gonadiques sont plutôt attendues avec un hypogonadisme hypergonadotrope (McCann-Crosby et al., 2014).

La suspicion d'un déficit en 5-alpha-réductase selon les analyses hormonales a été beaucoup plus élevée dans notre cohorte qu'attendu, à savoir 22.5% des cas, au lieu des 13% trouvés en République Dominicaine par exemple (Imperato-McGinley et al., 1986). D'autre part, le fait que les analyses de la testostérone et de la DHT ont été faites dans des

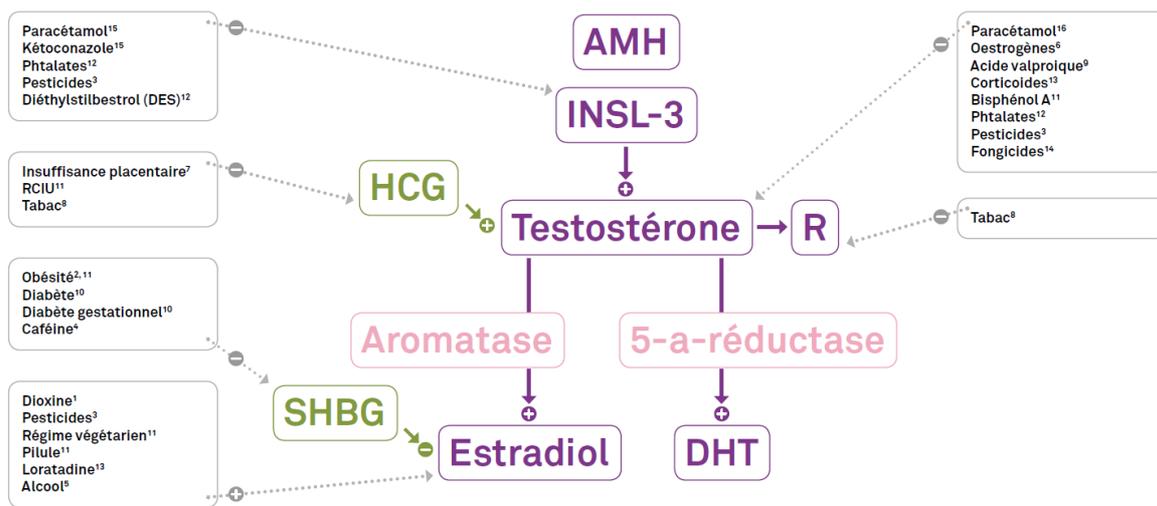
laboratoires différents avec des techniques différentes diminue la spécificité de ces résultats. Il est à espérer que des analyses de routine par spectrométrie de masse dans le sang ou dans l'urine nous permettront d'analyser les ratios des précurseurs des stéroïdes plus précisément, afin de nous permettre d'arriver à un diagnostic biologique qui pourrait par la suite être confirmé génétiquement.

Un des problèmes de l'interprétation des résultats est la difficulté de trouver des valeurs de norme au moment de la minipuberté, car les études sont rares et les techniques d'analyses varient. Nous avons pris comme normes les valeurs écrites en en-tête du *Tableau 3* (Main et al., 2000 ; Rey et al., 1999 ; Maimoun et al., 2011 ; Pang et al., 1979). Il est très important de prévoir dans le futur des études prospectives et surtout des études de groupe contrôle souvent difficiles en pédiatrie pour améliorer la performance de l'interprétation des analyses.

Dans l'étude, il n'y avait pas de perturbation hormonale détectable chez 13 enfants sur les 35 avec un bilan hormonal. Il est possible qu'il y ait eu une perturbation hormonale transitoire pendant la période prénatale, induite par exemple par des perturbateurs endocriniens et leurs mécanismes d'action très différents (Rich et al., 2016). Dans la *Fig. 7*, une revue de la littérature nous a permis de rassembler de manière synthétique quelques mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens, ainsi que d'autres facteurs de risque. Cependant, il faut noter que certaines relations de cause à effet ne peuvent pas être démontrées car le mécanisme n'est pas bien compris. Ces éléments ne se trouvent donc pas sur la figure, même si des associations statistiques existent entre ce facteur environnemental et la variation de développement sexuel.

Fig. 7 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



Sharpe 2006, Jensen TK 2004,
David Kristensen 2011, Emmen 2000

1. Barnes-Ellerbe S, Knudsen KE, Puga A. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin blocks androgen-dependent cell proliferation of LNCaP cells through modulation of pRB phosphorylation. *Mol Pharmacol.* 2004;66(3):502-11.

Kizu R, Okamura K, Toriba A, Kakishima H, Mizokami A, Burnstein KL, et al. A role of aryl hydrocarbon receptor in the antiandrogenic effects of polycyclic aromatic hydrocarbons in LNCaP human prostate carcinoma cells. *Archives of Toxicology*. 2003;77(6):335-43.

2. Ramlau-Hansen CH, Nohr EA, Thulstrup AM, Bonde JP, Storgaard L, Olsen J. Is maternal obesity related to semen quality in the male offspring? A pilot study. *Human Reproduction*. 2007;22(10):2758-62.

3. Chevrier J, Harley K, Bradman A, Eskenazi B, Gharbi M. PBDE Flame Retardants and Thyroid Hormones: Chevrier et al. Respond2010.

4. Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer*. 2009;115(12):2765-74.

5. Schliep KC, Zarek SM, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Trevisan M, Sjaarda LA, et al. Alcohol intake, reproductive hormones, and menstrual cycle function: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):933-42.

6. Chedane C, Puissant H, Weil D, Rouleau S, Coutant R. Association between altered placental human chorionic gonadotrophin (hCG) production and the occurrence of cryptorchidism: a retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2014;14(1):191.

7. Hashimoto Y, Kawai M, Nagai S, Matsukura T, Niwa F, Hasegawa T, et al. Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias. *Pediatr Int*. 2016;58(7):573-7.

8. Fowler PA, Bhattacharya S, Gromoll J, Monteiro A, O'Shaughnessy PJ. Maternal smoking and developmental changes in luteinizing hormone (LH) and the LH receptor in the fetal testis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4688-95.

9. Sveberg Roste L, Tauboll E, Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Huhtaniemi IT, Knip M, et al. Effects of chronic valproate treatment on reproductive endocrine hormones in female and male Wistar rats. *Reprod Toxicol*. 2002;16(6):767-73.

10. Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4862-5.

11. Marrocco G, Grammatico P, Vallasciani S, Gulia C, Zangari A, Marrocco F, et al. Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients. *J Pediatr Urol*. 2015;11(1):12-9.

12. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol*. 2015;68(6):1023-30.

13. Carmichael SL, Shaw GM, Lammer EJ. Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(7):499-510.

14. Thorup J, Nordenskjold A, Hutson JM. Genetic and environmental origins of hypospadias. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):227-32.

15. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1757-67.

16. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, Jaddoe VW, Hofman A, Hass U, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod*. 2012;27(4):1191-201.

Un des sous-objectifs de l'étude rétrospective était d'identifier l'étiologie des VDS, fondée sur la recherche dans la littérature de facteurs de risque pour la survenue de VDS (Sharpe et al., 2010 ; Rich et al., 2016 ; ainsi que les références accompagnant la Fig. 7). Cette analyse était difficile en raison de peu d'éléments notés dans le dossier médical. En effet, autant pour certains cas il était possible de retrouver dans les dossiers les données concernant l'environnement (travail des deux parents, médicaments de la mère pendant la grossesse, lieu d'habitation, etc.), autant dans d'autres cas l'anamnèse était tellement succincte qu'il a été impossible de sortir des résultats statistiques. Quelques éléments ont quand même pu être identifiés.

Pour 2 cas d'hypospadias, une notion de prise d'antiépileptiques (carbamazépine qui présente un risque non nul comparé à la population générale, mais inférieur tout de même au risque lié à un traitement de valproate, cf. Jentik et al., 2010) pendant la grossesse a pu être mise en évidence, ce qui va dans le sens de certaines études (Jentik et al., 2010). Il y a eu une prise de clobazam pour un autre cas, lui aussi augmentant le risque de faire des hypospadias (Veroniki et al., 2017). Il y a 2 cas où la mère a pris des progestines pour éviter la perte du fœtus ; la progestérone et ses analogues ont également été documentés comme étant associés à un hypospadias (Carmichael et al., 2012 ; Marrocco et al., 2015 ; Kalfa et al., 2015).

3.4 Limitations

En raison de la petite taille de la cohorte et de résultats lors de l'étude rétrospective pas toujours documentés dans le dossier, seule une analyse statistique descriptive a été possible, et pas dans tous les domaines (comme par exemple pour les facteurs de risque).

3.5 Conclusion

En conclusion, cette étude rétrospective a pu premièrement mettre en évidence que **l'âge** lors de la première consultation endocrinologique dépasse souvent la période de la minipuberté, amenant ainsi à l'enfant des tests de stimulation invasifs et non nécessaires.

Les **diagnostics suspectés** ne sont pas toujours confirmés lors de l'évaluation spécialisée, ce qui souligne l'importance de mieux former les médecins dans l'examen urologique du nourrisson.

Dans les cas sévères où un bilan hormonal est souhaitable, il sera important que les pédiatres et néonatalogues connaissent la signification de cette **minipuberté** afin d'envoyer les enfants à temps.

Ce travail s'accorde également avec la littérature existante concernant le **manque de consensus** au sujet des VDS, que ce soit au sujet des classifications, des investigations ou même de la prise en charge future et de son timing.

De plus, **l'anamnèse** concernant la médication maternelle, l'environnement, l'origine des parents et leur travail entre autres ne se trouvent que rarement dans les dossiers. Ces informations peuvent être importantes pour la recherche de l'étiologie possible des VDS, surtout actuellement où la discussion sur les perturbateurs endocriniens prend de l'importance.

4- Création du module « Examen urologique du nourrisson » sur la plateforme Moodle

4.1 Introduction

Un projet de plate-forme d'apprentissage en ligne sur l'examen urologique du nourrisson masculin a été monté pour permettre aux médecins en contact avec la pédiatrie et la néonatalogie d'approfondir leurs connaissances sur le sujet et d'avoir à leur disposition des ressources théoriques et pratiques, sous forme de **vidéos**, de **schémas** et de **PDFs** explicatifs. Ce nouveau module sur Moodle a été présenté à la Commission e-learning et a reçu son approbation et son soutien. Le module est composé de 5 sections :

- 1) Une introduction, avec des schémas et PDFs explicatifs sur le développement normal des organes génitaux masculins internes et externes.
- 2) Une section « Nourrisson sain » avec vidéo sur l'examen clinique et des QCMs d'auto-apprentissage.
- 3) Une section « Cryptorchidie » contenant un PDF théorique, la vidéo et des QCMs.
- 4) Une section « Hypospadias » avec le PDF, la vidéo et des QCMs
- 5) Une section « Micropénis » avec un PDF théorique et des QCMs. La vidéo n'est malheureusement pas encore disponible, car aucun enfant n'a pu être trouvé dans le temps imparti (diagnostic non retenu ou refus des parents surtout).

4.2 Méthode

Un projet de plate-forme d'apprentissage en ligne au sujet des VDS a été monté pour valoriser les vidéos et leur aspect éducatif. Cette page Moodle est accessible seulement via le login Unil des étudiants à l'Université de Lausanne ainsi que par des logins spéciaux pouvant être délivrés seulement aux personnes autorisées.

En plus de l'anonymisation des nourrissons filmés dans les vidéos, cette deuxième barrière empêchera ces vidéos à contenu tout de même sensible de se retrouver diffusés largement. Il est d'autre part aussi prévu que les vidéos soient utilisées lors des cours (à option et ordinaires en auditoire), toujours dans notre objectif d'améliorer les skills cliniques des futurs médecins qui seront en contact avec la pédiatrie et particulièrement la néonatalogie. Ainsi, en regardant les vidéos, le public pourra prendre conscience des techniques spéciales de mesure et pourra dès lors les appliquer en clinique, contribuant ainsi à réaliser l'un des objectifs de ce travail : améliorer le diagnostic clinique des VDS.

Le storyboard de chacune des vidéos a été écrit après la mise en commun de plusieurs sources d'information : une revue de la littérature actuelle sur ces VDS et leur examen clinique spécifique (technique de mesure, etc.), ainsi que l'expérience clinique d'endocrinologues et de chirurgiens éveillés à la problématique depuis plusieurs années sur les sites du CHUV, de l'HEL et de Sion, pour que les textes suivent, à petite échelle au moins, un consensus que l'on ne retrouve pas encore dans la littérature actuelle. Les différents nourrissons apparaissant de manière anonyme dans les vidéos ont été sélectionnés par la Dre Phan-Hug dans ses consultations spécialisées pour les VDS, et un consentement a été signé par tous les parents qui ont accepté que leur enfant soit filmé.

4.3 Contenu du module « Examen urologique du nourrisson masculin »

Après une introduction, le module sur l'examen urologique contient plusieurs sections avec des schémas, des PDFs explicatifs et des vidéos sur l'examen clinique :

4.3.1 Schémas et textes explicatifs

En plus des tournage et post-production des vidéos, le SAM a également créé les **schémas** au sujet des VDS que l'on peut trouver à la fois sur Moodle, dans les textes explicatifs, et dans les vidéos. En plus d'une unité graphique pour le travail, c'est surtout le fait que ces schémas viennent de consensus au moins locaux et suivent surtout les tendances de la littérature actuelle. Ce sont les *Fig. 1, 2, 3* et *4* présentes dans l'introduction de ce travail, la *Fig. 7* présente dans la discussion, ainsi que les *Fig. 8, 9* et *10* ci-dessous. Concernant les **textes**, il a été décidé de ne pas mettre d'éléments théoriques dans la vidéo, par exemple sur la physiopathologie des VDS ou d'éventuels facteurs de risque encore controversés actuellement, raison pour laquelle ces éléments se trouvent séparément sur la plate-forme Moodle, sous forme de PDFs. La durée de vie des vidéos sur l'examen clinique s'en trouve dès lors augmentée, car au cas où de nouvelles études sortent dans le futur et contredisent ce qui est valable à l'heure actuelle, ce ne sont pas des vidéos entières à refaire, mais juste quelques documents en ligne à mettre à jour. Une fiabilité et remise en question perpétuelle des informations sur le module Examen urologique de Moodle est alors possible. Voici les différents schémas et textes qui peuvent également être retrouvés sur Moodle.

<http://moodle.unil.ch/course/view.php?id=9290#section-2>

Fig. 8 Développement normal des organes génitaux masculins

DÉVELOPPEMENT NORMAL DES ORGANES GÉNITAUX MASCULINS

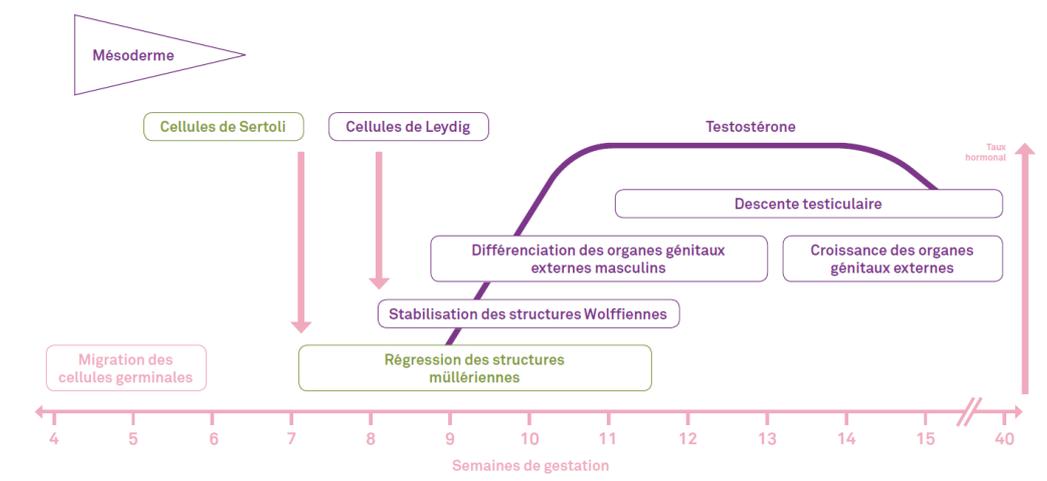
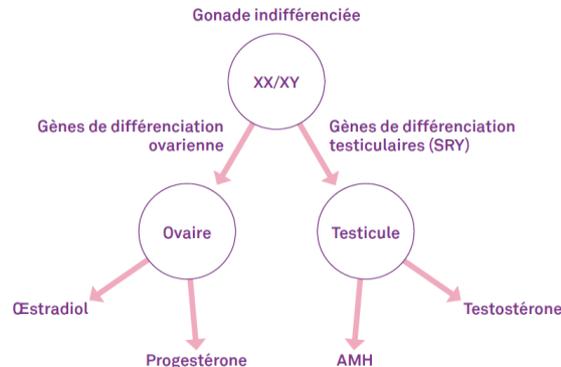


Fig. 9 Différenciation testiculaire

DIFFÉRENCIATION TESTICULAIRE



Développement du testicule

I) Introduction

Un testicule mature normal et fonctionnant correctement est constitué de plusieurs types de cellules: ce sont les cellules de Leydig, les cellules de Sertoli, et la lignée des cellules germinales. Les cellules de **Leydig** produisent la testostérone, les cellules de **Sertoli** l'AMH (Anti-Müllerian Hormone), et les **cellules germinales** donneront les spermatozoïdes plus tard. Ces trois populations de cellules ont des fonctions complémentaires dans la différenciation et la migration des gonades dans les bourses.

II) Développement du testicule

Le futur testicule prend son origine très tôt dans le développement fœtal. En effet, à partir de la 3^e semaine de gestation ou d'aménorrhée seulement, les **cellules germinales primordiales**, qui sont les futurs spermatozoïdes dans notre cas, prennent naissance dans la paroi de la vésicule vitelline près de l'allantoïde (future vessie pour la partie intra-embryonnaire, et futur ouraque pour l'extra-embryonnaire). Elles commencent leur migration à la 4^e semaine en longeant le mésentère dorsal de l'intestin postérieur et arrivent dans la région thoraco-lombaire à la 6^e semaine où la prolifération de l'épithélium permet la création des **crêtes génitales**. Celles-ci se trouvent de chaque côté de la colonne vertébrale et sont le berceau des **gonades primordiales**, précurseur commun des gonades féminines et masculines. Ces gonades primordiales sont elles-mêmes entourées des **cordons sexuels**, avec lesquels elles vont interagir afin d'évoluer progressivement vers une gonade mature (*embryology.ch ; Robin et al.*).

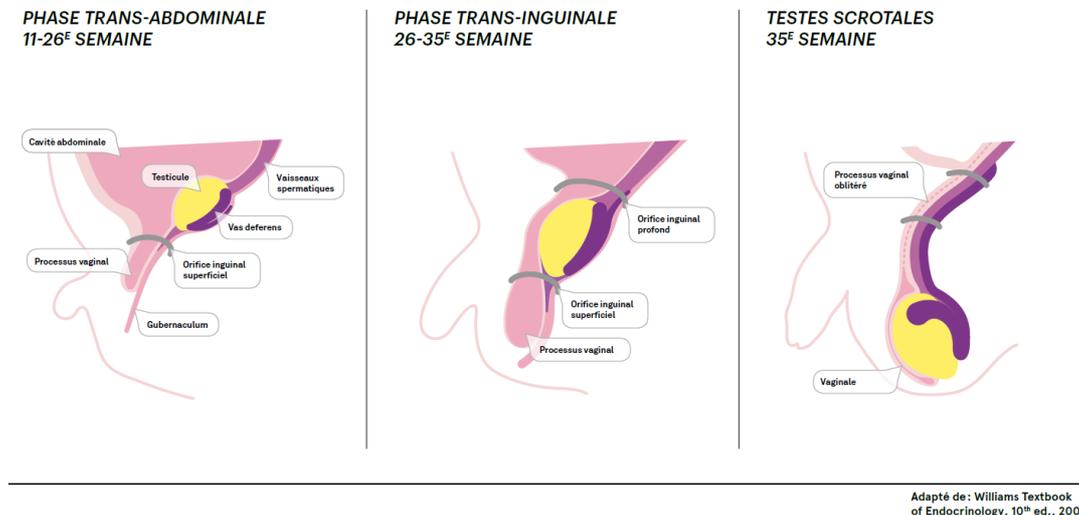
Sous influence de différents facteurs **génétiques**, des changements se produisent dans les gonades primordiales en particulier sous l'influence du **SRY** situé sur le chromosome Y, pour amener la différenciation du côté masculin. Les gonades encore indifférenciées deviennent donc les testicules primitifs à la 7^e semaine de gestation, avec des changements internes : c'est à ce moment qu'apparaissent les cellules de **Sertoli** ainsi que l'épithélium des futurs **tubes séminifères**, grâce à l'interaction des cellules germinales primordiales avec les cordons sexuels nouvellement formés. L'autre lignée de cellules « spéciale » des testicules, les cellules de **Leydig**, naissent des cellules mésenchymateuses qui se trouvent entre les cordons séminifères. Alors que les cellules de Sertoli servent à sécréter l'hormone anti-müllérienne (**AMH**) afin de faire involuer les structures müllériennes qui sont les précurseurs des voies génitales féminines, et ainsi permettre aux voies génitales masculines de se développer, le rôle des cellules de **Leydig** est la production endocrine des stéroïdes sexuels. La sécrétion commence sous l'effet de l'HCG du placenta puis à partir du deuxième trimestre de la LH de l'hypophyse du fœtus (*Toppari et al.*). Les **cellules souches germinales** n'entreront en méiose qu'à la puberté afin de garder leur stock intact, et ceci grâce à l'absence des récepteur aux androgènes dans les cellules de Sertoli. En plus, elles empêchent les cellules souches de commencer à se diviser en agissant de manière complexe sur leur environnement. (*Chen et al.*). Toujours en train de se différencier, et en s'aidant de structures tissulaires adjacentes, le testicule fœtal va migrer à partir de la 11^e semaine, de la région lombaire jusque dans les bourses selon un schéma de migration successif.

Références

- Robin et al., Gynécologie, Obstétrique & Fertilité, 2010, Cryptorchidie : de la physiopathologie à l'infertilité
- Toppari et al., Molecular and Cellular Endocrinology, 2007, Luteinizing hormone in testicular descent
- Chen et al., Reproduction, 2014, Regulation of spermatogonial stem cell self-renewal and spermatocyte meiosis by Sertoli cell signaling
- Embryology.ch

Fig. 10 Descente testiculaire

DESCENTE TESTICULAIRE



Migration et descente normale testiculaire

I) Introduction :

La descente testiculaire normale s'étend sur une grande partie de la grossesse à partir de la 11^{ème} semaine et jusqu'à la 35^{ème} semaine de gestation ou d'aménorrhée. Elle se fait en trois étapes principales.

II) Les étapes de la descente normale

- La première étape, appelée *phase trans-abdominale débute* autour de la 11^{ème} semaine et est induite par une structure fibreuse fixée au scrotum appelée **Gubernaculum testis**. Par l'épaississement, la condensation et la contraction de ses fibres, il permet le début de la descente des testicules vers les bourses, ainsi qu'un élargissement du canal inguinal. Les gonades vont rester aux alentours du canal inguinal entre la 15^e et la 26^e semaine de gestation, mais elles ne sont cependant pas inactives : sous l'action de la **HCG placentaire puis de la LH fœtale** dès le deuxième trimestre de la grossesse (Choi et al., 2013), les cellules de Leydig sécrètent de l'**Insl-3** à destination du récepteur **Lgr8** et ainsi engendrent des modifications histologiques sur le gubernaculum et l'épididyme. La migration est également facilitée par la régression du ligament suspenseur des gonades chez l'individu mâle sous l'effet des androgènes fœtaux. Les **androgènes** et l'**AMH** ont aussi pour rôle de renforcer l'action de l'**Insl-3**, et tout le système fonctionne de concert pour une descente harmonieuse des testicules
- La deuxième étape, appelée *trans-inguinale*, est hormono-dépendante et prend place de la 26^e à la 35^e semaine de grossesse pour faire intervenir d'autres structures et hormones. Le scrotum lui-même va se développer sous l'effet de la **dihydrotestostérone (DHT)**, obtenue suite à la transformation de la testostérone par la 5-alpha-réductase. Le processus vaginal (qui est une extension du péritoine) est attaché à la partie antérieure du testicule et va le guider jusque dans le scrotum. Notons aussi le rôle important des **muscles abdominaux** et des **viscères** dans la pression qui s'exercera sur les gonades en migration. Il y a deux mécanismes distincts dans cette phase : le premier est un mécanisme *direct* d'involution fibreuse du gubernaculum ; le deuxième, *indirect*, consiste en un mécanisme neuro-endocrinien via le nerf génito-fémoral. En effet, les **androgènes fœtaux** agissent sur le muscle strié du dartos ainsi que le muscle lisse du gubernaculum pour libérer du **CGRP**, afin d'agir sur le contrôle migratoire du testicule (Hutson et al.). Les contractions rythmiques locales sont là pour permettre aux gonades de descendre au fond du scrotum et terminer enfin les processus de migration initiés dès le début de la grossesse.
- Enfin, la dernière étape est celle des *Testes Scrotales*, autour de la 35^{ème} semaine, lors de laquelle les testicules sont normalement en place dans les bourses, avec le processus vaginal oblitéré.

Références

- Robin et al., Gynécologie, Obstétrique & Fertilité, 2010, Cryptorchidie : de la physiopathologie à l'infertilité
- Choi et al., Choi, Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: distinguishing unique physiologic roles, Gynecol Endocrinol, 2013
- Hutson et al., Journal of Pediatric Surgery, 2004, Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004
- Embryology.ch, Chapitre 3
- Toppari et al., The journal of Steroid Biochemistry and Molecular biology, 2006, Environmental effects on hormonal regulation of testicular descent

Le développement physiologique de la verge

I) Introduction

Le développement de la verge chez le fœtus masculin suit plusieurs étapes successives en étroite relation avec les organes génitaux internes. De la troisième à la neuvième semaine de gestation ou d'aménorrhée, il n'est pas possible de différencier morphologiquement les deux sexes en ce qui concerne les organes génitaux externes. C'est seulement ensuite que viendront les étapes de développement d'abord, avec la formation de plis et tubercules dès la 5^e semaine de gestation, et de croissance grâce aux stimuli hormonaux entre la 8^e et la 24^e semaines. Le phénotype masculin ou féminin final se joue ainsi sur une grande partie de la grossesse, chaque étape pouvant être perturbée et amenant ainsi des organes génitaux possiblement mal formés.

II) Développement de la verge

La quatrième semaine de gestation marque la **fin du stade indifférencié** et la membrane cloacale (constituée de deux des trois feuilletts primitifs, à savoir endo- et ectoblaste, et qui donnera naissance aux orifices uro-génitaux plus tard) est en pleine migration pour atteindre une zone plus caudale du périnée. Dès la 5^e semaine, des replis apparaissent sur la membrane : les **plis cloacaux** de part et d'autre de la ligne médiane qui se rejoignent antérieurement pour former le **tubercule génital** (ou **bourgeon médian**). Deux semaines plus tard, la membrane se sépare en deux parties : une membrane uro-génitale et une membrane anale. Les plis cloacaux prennent le nom de plis **anaux** et plis **uro-génitaux** selon la membrane qu'ils entourent. Latéralement à ces derniers, toujours pendant la septième semaine, on note l'apparition de plis supplémentaires : les **bourrelets latéraux (ou labio-scrotaux)**(*embryology.ch*).

Dès le troisième mois, la croissance des organes génitaux externes dépend de la production hormonale des organes génitaux internes. Les cellules de Leydig des testicules récemment fonctionnels produisent de la **testostérone** ; le niveau d'androgènes est élevé entre la 8^e et la 24^e semaine, avec un pic autour de la 15^e semaine (*Hatipoğlu et al.*). Ce sont principalement la testostérone et son dérivé plus puissant la **dihydrotestostérone** ou DHT (suite à l'action de l'enzyme 5-alpha-réductase). Dès la 10^e semaine, les androgènes ainsi que la GH (hormone de croissance qui, si elle est déficitaire, fait baisser l'activité de la 5-alpha-réductase et ainsi également la production de DHT (*Levy et al.*)) vont donc agir sur la croissance du tubercule génital qui s'allonge et prend avec lui les plis uro-génitaux pour former le **pénis**. En même temps, une croissance sous forme de tube formera la **gouttière uro-génitale**. Du tissu mésenchymateux érectile s'y interpose et est en continuité avec l'extrémité de la verge ; il forme les **corps spongieux** et le **gland**. Au fil des semaines, les plis vont fusionner d'arrière en avant sur la face ventrale de la verge et y « enfermer » la partie pénienne de l'urètre qui n'est cependant pas encore ouvert sur l'extérieur. Il y a aussi fusion des bourrelets labio-scrotaux qui forment ainsi le **scrotum**. On appelle « **raphé médian** » la ligne de fusion entre les deux bourrelets jusqu'au pénis. Lors du 4^e mois, des invaginations de tissu ectodermique amèneront d'une part l'urètre balanique qui ira connecter le méat urinaire et l'urètre pénien, et d'autre part un clivage entre le gland et le prépuce (qui sera rétractable dès la petite enfance, donc un phimosis à la naissance est encore physiologique). A la 14^e semaine, les organes génitaux externes sont totalement formés. Ainsi, il est possible à ce moment-là jusqu'au plus tard vers la 22^e semaine par un ultrason de savoir si le fœtus est un garçon ou une fille en mesurant l'angle entre le dos du fœtus et le tubercule génital sur une coupe médio-sagittale. Cet angle est en moyenne plus grand chez les garçons que chez les filles. « Un angle entre 27-29° est le cut-off pour la détermination d'un sexe masculin » (*Youssef et al.*). Au-delà de ces 14 semaines ne resteront que les étapes de croissance, y compris en post-natal, typiquement dans les six premiers mois (appelés « minipuberté ») grâce à l'activation de l'**axe hypothalamo-hypophysio-gonadique**, puis plus tard lors de la puberté.

Références

- Hatipoğlu et al., J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, Micropenis : Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches
- Levy et al., The Journal of Urology, 1996, Micropenis secondary to growth hormone deficiency: does treatment with growth hormone alone result in adequate penile growth?
- Youssef et al., Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011, Accuracy of fetal gender determination in the first trimester using three-dimensional ultrasound
- embryology.ch, Chapitre 21

Cryptorchidie

I) Introduction

Nous avons vu dans le chapitre « Descente testiculaire » que les deux testicules devraient normalement être dans les bourses à 35 semaines de gestation (ou d'aménorrhée).

II) Définitions

On parle de **cryptorchidie** lorsque l'un ou les deux testicules ne peuvent pas être abaissés dans les bourses à la naissance, mais qu'ils se trouvent quelque part sur le trajet de migration normal.

Pour décrire l'état de descente testiculaire, il est important de décrire la position testiculaire la plus basse obtenue à l'examen. Différentes dénominations sont possibles :

- **Cryptorchidie ou Rétention testiculaire** : le testicule ne peut pas être placé dans le scrotum lors de l'examen clinique.
- **Testicule rétractile (ou oscillant)** : le testicule se trouve sur le trajet de migration normal, est hors du scrotum, mais peut par contre y être placé, surtout après abolition du réflexe crémasterien*.
- **Testicule ascenseur** : il s'agit d'une cryptorchidie acquise. Le testicule était en place dans le scrotum à la naissance, puis il en est ressorti lors de la croissance. Cette condition nécessite une chirurgie.
- **Ectopie testiculaire** : dans ce cas, le testicule n'est pas présent dans les bourses et ne se trouve pas sur le trajet de migration normal.

III) Prévalence

La prévalence de la cryptorchidie se situe entre 2 et 9% (Kaleva et al. ; Boisen et al.), et entre 20-30 % chez les prématurés < 37 semaines de gestation ou d'aménorrhée. (Ghirri et al. ; Berkowitz et al.)

IV) Classification d'une cryptorchidie

Lorsque le testicule n'est pas en position scrotale, on se trouve en présence d'une cryptorchidie. Il est très important de noter la position du testicule la plus basse lors de l'examen.

On a le choix entre un testicule : supra-scrotal, inguinal, ou non palpable. Un US et éventuellement une laparoscopie seront alors nécessaires pour s'assurer de leur présence et connaître leur position.

V) Causes de cryptorchidie avancées dans la littérature

Concernant la cryptorchidie, la littérature a prouvé plusieurs facteurs de risques et associations, que l'on peut classer en 3 grandes catégories :

- D'abord, plusieurs **syndromes génétiques** qui ont la cryptorchidie comme composant. La cryptorchidie est soit provoquée par
 - un hypogonadisme HYPOgonadotrope : syndromes de Kallman, Prader-Willi, ... (Robin et al.)
 - un hypogonadisme HYPERgonadotrope : syndromes de Klinefelter, Cornelia de Lange, Di George, Trisomie 21, Noonan, 46XX mâle ... (Robin et al.)
 Ou elle est liée à une insensibilité aux androgènes (Foresta et al.), déficit en 5-alpha-réductase et enzymes de la stéroïdogenèse (Virtanen et al.). Il peut s'agir de formes familiales idiopathiques.
- Plusieurs **facteurs pré- et périnataux** ont aussi été incriminés, par exemple : une restriction de croissance fœtale, une petite taille pour l'âge gestationnel, un petit poids de naissance (<2.5kg) ou encore la prématurité (Lee et al. ; Berkowitz et al. ; Barthold et al.)
- Et enfin, nous trouvons aussi quelques **facteurs maternels et environnementaux** : comme le diabète, le diabète gestationnel, le tabac, l'alcool, l'obésité, la caféine (Barthold et al. ; Zhang et al.), et d'un autre côté les pesticides, l'insuffisance placentaire (Barthold et al.), ou encore le régime végétarien (phyto-oestrogènes comme dans le soja p. ex. (Robin et al.)), entre autres.

Références

- Robin et al., Gynécologie, Obstétrique & Fertilité, 2010, Cryptorchidie : de la physiopathologie à l'infertilité
- www.embryology.ch, Chapitre 3
- Ghirri et al., Journal of Endocrinological Investigation, 2002, Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants
- Berkowitz et al., Pediatrics, 1993, Prevalence and Natural History of Cryptorchidism
- Sijstermans et al., International Journal of Andrology, 2007, The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review
- Boisen et al., The Lancet, 2004, Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries
- Kaleva et al., International Journal of Andrology, 2005, Circannual rhythm in the incidence of cryptorchidism in Finland.
- Virtanen et al., Acta Paediatrica, 2007, Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences
- Lee et al., Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, Cryptorchidism, 2013
- Barthold et al., Current opinion in urology, Undescended testis: current theories of etiology, 2008
- Zhang et al., PLoS One, 2015, Maternal Gestational Smoking, Diabetes, Alcohol Drinking, Pre-Pregnancy Obesity and the Risk of Cryptorchidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies
- Foresta C et al., Endocrine Reviews, 2008, Role of Hormones, Genes, and Environment in Human Cryptorchidism

Hypospadias

I) Introduction

Nous avons vu dans le chapitre « Développement de la verge » que dès la 14^e semaine, les organes génitaux externes et donc la verge sont totalement formés et que jusqu'à la 22^e semaine au plus tard, il devrait être possible de savoir si le fœtus est un garçon ou une fille à l'aide de l'US prénatal.

II) Définition

On parle d'**hypospadias** lorsqu'il y a une non-fermeture ventrale de la verge. Le méat urinaire ne se trouve ainsi pas au bout du gland à partir de la 22^{ème} semaine de gestation. La classification dépend de la position du méat : hypospadias glandulaire, coronal, pénien, scrotal ou encore périnéal.

III) Prévalence

La prévalence de cette affection se situe en moyenne entre 2 et 4,5 pour 1'000 en Europe et aux USA (*Carmichael et al.* ; *Springer et al.* ; *Paulozzi et al.* ; *Lund et al.*).

IV) Malformations associées

En plus d'un hypospadias, il n'est pas rare de trouver de façon concomitante :

- Une **rotation** de la verge, en sens horaire ou anti-horaire
- Une **coudure**, la plus souvent liée à un raccourcissement de la peau, ou une **chordee**, c'est-à-dire une couture importante de la verge liée à une malformation des corps caverneux. Elle ne peut cependant être confirmée qu'en per-opératoire.
- Une **transposition scrotale**, ce qui veut dire que la verge est entourée des bourrelets latéraux au lieu de les surplomber. En cas de forme mineure de la transposition scrotale, un « **pli supra-scrotal** » peut être visible.
- Un prépuce dit « en **tablier de sapeur** » : c'est donc un prépuce ouvert, qui n'entoure pas la totalité du gland.

V) Causes d'hypospadias avancées dans la littérature

Une bonne anamnèse est cruciale, car de nombreuses études ont pu montrer des associations et avancer des pistes étiologiques au niveau de l'environnement, des professions parentales, ou encore de la médication maternelle, entre autres (*Marrocco et al.* ; *Carmichael et al.* ; *Kalfa et al.*).

Concernant l'hypospadias, la littérature fait état de plusieurs facteurs de risques et associations bien documentés, que l'on peut classer en 3 grandes catégories :

- D'abord, plusieurs **syndromes génétiques** comprennent un hypospadias, comme par exemple ceux qui amènent un hypogonadisme HYPERgonadotrope : les syndromes de Klinefelter, de Robinow, la dysgénésie gonadique, Denys-Drash, Frasier,... (*Marrocco et al.* ; *Thorup et al.*)
- Ensuite, on peut lister des **facteurs pré- et périnataux** : restriction de croissance fœtale, petite taille pour l'âge gestationnel, petit poids de naissance (<2.5kg), jumeau monozygote, entre autres (*Marrocco et al.* ; *Carmichael et al.* ; *Kalfa et al.* ; *Gurney et al.* ; *Gatti et al.*). A noter qu'en cas d'insuffisance placentaire, la sécrétion de l'HCG et donc de la testostérone est diminuée (*Hashimoto et al.*)
- Et enfin, des **facteurs socio-environnementaux** bien documentés appartenant à plusieurs sous-catégories :
 - *Des traitements chez la mère* d'oestrogènes, de progestérone (pilule ou prévention de fausse couche précoce) (*Marrocco et al.* ; *Carmichael et al.* ; *Kalfa et al.*), d'acide valproïque (anti-épileptique), loratadine (anti-histaminique), ou encore de corticostéroïdes (*Carmichael et al.*). Notons que ce sont surtout les substances lipophiles qui sont les plus problématiques, puisqu'elles s'accumulent dans la graisse et ne sont pas éliminées très rapidement (*Marrocco et al.*)
 - *Des professions parentales* parmi industries du cuir, du métal, de l'automobile, les chimistes et coiffeurs, les employés de manufactures et les travailleurs dans l'agriculture, les esthéticiennes et femmes de ménage etc. (*Marrocco et al.* ; *Carmichael et al.* ; *Kalfa et al.*)
 - Et finalement une zone *d'habitation* avec agriculture intensive, proche ou dans une zone industrielle, et avec une décharge ou un incinérateur à proximité. (*Marrocco et al.* ; *Kalfa et al.*)

Références

- Hatipoğlu et al., J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, Micropenis : Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches
- embryology.ch, Chapitre 21
- Bommas T., Cours d'anatomie, 1^{er} cycle des études médicales, de boeck, 2008, p. 318
- Springer et al., Journal of Pediatric Urology, 2016, Worldwide prevalence of hypospadias
- Paulozzi et al., Pediatrics, 1997, Hypospadias trends in two US surveillance systems
- Lund et al., European Urology, 2009, Prevalence of hypospadias in Danish boys: a Longitudinal study, 1977–2005
- J. Toppari et al., APMIS, 2001, Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data
- Marrocco et al., Journal of Pediatric Urology, 2015, Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients
- Carmichael et al., Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular teratology, 2012, Environmental and genetic contributors to hypospadias: A review of the epidemiologic evidence

- Thorup et al., Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, 2014, Genetic and environmental origins of hypospadias
- Hashimoto et al., Pediatrics International, 2016, Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias
- Kalfa et al., European Urology, 2015, Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect
- Gurney et al., Andrology, 2016, Ethnic patterns of hypospadias in New Zealand do not resemble those observed for cryptorchidism and testicular cancer: evidence of differential aetiology?
- Gatti et al., Medscape, 2017, Hypospadias

Micropénis

I) Introduction

Nous avons vu dans le chapitre « Développement de la verge » que dès la 14^e semaine, les organes génitaux externes et donc la verge sont totalement formés et qu'au-delà de ces 14 semaines, ne resteront que les étapes de croissance, y compris en post-natal, typiquement dans les six premiers mois (appelé minipuberté) grâce à l'activation de l'**axe hypothalamo-hypophyso-gonadique**, puis plus tard lors de la puberté.

II) Définitions

On parle de **micropénis** lorsque la taille de la verge est inférieure à -2,5DS, la mesure étant à corrélérer avec les tableaux de normes selon l'âge. Pour ce Moodle, nous avons utilisé comme valeurs de norme les chiffres selon UpToDate de l'article de Feldman pour les prématurés, l'étude longitudinale zurichoise de Zachmann et al. (1974) pour la naissance des nouveaux-nés à terme, et enfin l'étude plus récente de Çamurdan et al. (2007) pour la minipuberté.

Comme le montre la vidéo de l'examen clinique, la technique de mesure est cruciale afin d'avoir une valeur fiable pour la taille de la verge. Il existe des tableaux de normes de la taille selon l'âge. Mais les études bien faites sont rares, le nombre d'enfants étudié reste petit et les résultats obtenus sur des populations de diverses ethnies sont très différents les uns par rapport aux autres.

III) Prévalence

La prévalence du micropénis se situe autour de 0.66% (Gaspari et al., 2011) en France voisine, alors qu'on retrouve plutôt 0.06% en Egypte (Mazen et al., 2010) par exemple.

IV) Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'un micropénis est souvent surestimé et sa connotation péjorative. La croissance de la verge avant la puberté est peu importante et l'augmentation de l'obésité dans la population augmente le nombre de verges enfouies qui apparaissent petites malgré une taille en fait normale. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer correctement un micropénis, puisque très stigmatisant. Il faut également se souvenir que le micropénis n'est pas un diagnostic en soi, mais un signe clinique d'une autre pathologie. Une mauvaise croissance de la verge peut être un signe d'un défaut hormonal ou d'une résistance hormonale qui pourraient avoir des conséquences importantes.

On parle d'une **verge enfouie** si la verge est enfouie dans la graisse, comme on l'observe particulièrement chez les enfants en surpoids. La mesure d'une verge enfouie peu s'avérer difficile et peut être à l'origine d'un sur-diagnostic de micropénis.

Dans le cas du « **buried penis** » (enlèvement de la verge en français), le tissu érectile a une taille et longueur normale, mais l'implantation de la verge est profonde et est faite de telle sorte que la peau est tendue comme une tente qui empêche la verge de sortir.

On peut encore lister comme associations avec le micropénis la **chordee** (coudure de la verge à cause d'une malformation des corps caverneux, ce diagnostic ne pouvant être posé qu'en per-opératoire) et la **déviaton** de la verge (sens horaire ou anti-horaire), détaillées dans le document sur l'hypospadias.

V) Causes de micropénis avancées dans la littérature

Concernant le micropénis, les causes avancées dans la littérature sont principalement d'ordre génétique, bien souvent avec une histoire familiale positive, que l'on peut classer ainsi :

- Syndromes génétiques avec hypogonadisme HYPOgonadotrope : Kallmann, Prader-Willi, dysplasie septo-optique,... (Wiygul et al. ; Hatipoğlu et al.)
- Syndromes génétiques avec hypogonadisme HYPERgonadotrope : klinefelter, Noonan, Down, dysgénésie gonadique,... (Lavin ; Wiygul et al. ; Hatipoğlu et al.)
- Syndromes associés à un déficit hypophysaire, soit LH (Vogt et al.), soit GH
- Hyperplasie congénitale des surrénales (avec anomalies de la stéroïdogenèse)(Vogt et al.)
- Défaut de production de la testostérone ou DHT et résistance aux androgènes (Wiygul et al.)
- Un micropénis pourrait finalement être expliqué par un **défaut du signaling de la testostérone** (déficit en GH et/ou IGF1, récepteur aux androgènes déficient, problème de 5-alpha-réductase (Vogt et al.) ou encore le fetal hydantoin syndrome p. ex.)(Wiygul et al.)

Références

- Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daure` JP & Sultan C. (2011b) Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. Hum Reprod 26, 3155-3162.
- Mazen I, El-Ruby M, Kamal R, El-Nekhely I, El-Ghandour M, Tantawy S & El-Gammal M. (2010) Screening of genital anomalies in newborns and infants in two Egyptian governorates. Horm Res Paediatr 73, 438-442. Minuci EG & Ma
- Hatipoğlu et al., J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, Micropenis : Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches
- Çamurdan et al., Urology, 2007, Current stretched penile length : cross-sectional Study of 1040 healthy Turkish children aged 0 to 5 years
- Houk et al., UpToDate, 2017, Evaluation of the infant with atypical genitalia (disorder of sex development)
- Feldman et al., The journal of Pediatrics, 1975, Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants
- Tai-Wai Chin, Formosan Journal of Surgery, 2016, Buried Penis
- N. Lavin, Manual of Endocrinology and Metabolism, Wolters Kluwer Health, 4th Edition, 2009, p. 285
- Vogt et al., Medscape, 2017, Microphallus Clinical Presentation
- Wiygul et al., The Scientific World Journal, 2011, Micropenis

4.3.2 Storyboards pour la voix off et vidéos

Il y a 4 vidéos en tout : une vidéo montrant l'examen clinique du nourrisson sain, et une vidéo par variation du développement sexuel (cryptorchidie, micropénis et hypospadias). Les storyboards qui sont à la base des voix-off des vidéos sont issus d'un consensus local obtenu après plusieurs rounds de discussions et de corrections entre différents spécialistes chirurgiens et endocrinologues.

Les 4 textes de voix-off suivent chacun une structure semblable. La vidéo sur le nouveau-né sain se veut plus large, afin de donner une vue d'ensemble de tout ce qu'il y a à faire ; elle est ainsi dotée d'une partie introduction rappelant les meilleures conditions pour pratiquer l'examen ainsi que le matériel nécessaire, avant de suivre le même schéma que les autres vidéos. La structure générale est divisée en 3 grands chapitres, à savoir l'examen des organes génitaux externes dans leur ensemble, puis une partie plus spécifique sur la verge, et une autre sur les gonades, le tout suivant un ordre précis : inspection, palpation et mesures. Après montage final par le SAM, les vidéos durent entre 6 et 7 minutes et ont pu être intégrées à la plate-forme sécurisée Moodle pour devenir un support d'apprentissage pour les étudiants et les médecins-assistants en pédiatrie et néonatalogie surtout. Les textes écrits pour devenir les « voix-off » dans les différentes vidéos sont disponibles dans leur intégralité en annexe de ce travail. Les phrases en couleur sont des commentaires concernant l'enfant filmé. *A noter que pour la vidéo du micropénis, le tournage sera effectué dès que possible afin de compléter la plate-forme Moodle.*

4.3.3 QCMs d'auto-apprentissage

Afin de permettre aux étudiants de faire le point sur les différents éléments présents sur la page Moodle, chaque section comprend des QCMs sur des concepts expliqués dans les PDFs ou bien sur certaines séquences des différentes vidéos. Pour renforcer cette auto-évaluation, un feedback pour chaque réponse, juste ou fausse, a été préparé pour les justifier.

4.4 Conclusion

Sur la plate-forme Moodle, les gestes montrés dans les vidéos ont reçu l'accord des chirurgiens et endocrinologues de plusieurs sites en Suisse Romande. Ce mini-consensus local contribuera à renforcer la capacité à poser un **diagnostic de VDS précis**. Le support théorique supplémentaire disponible en ligne devrait amener une sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens et les **facteurs de risque**, que les médecins pourront mieux documenter à l'anamnèse. Il faudra voir dans le futur si la nécessité d'avoir un login et mot de passe pour Moodle ne sera pas une barrière à l'accès aux vidéos sur Moodle pour les pédiatres installés qui pourraient aussi bénéficier des apports théoriques de la plate-forme pour leur pratique de tous les jours.

5- Références

1. Evaluation of the Newborn With Developmental Anomalies of the External Genitalia. *Pediatrics*. 2000;106(1):138-42.
2. Barthold JS. Undescended testis: current theories of etiology. *Curr Opin Urol*. 2008;18(4):395-400.
3. Berkowitz GS, Lapinski RH, Gazella JG, Dolgin SE, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and Natural History of Cryptorchidism. *Pediatrics*. 1993;92(1):44-9.
4. Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human Chorionic Gonadotropin Test: Old Uncertainties, New Perspectives, and Value in 46,XY Disorders of Sex Development. *Sex Dev*. 2017.
5. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: Effect of testosterone treatment on adult penile size—Why sex reversal is not indicated. *The Journal of Pediatrics*.134(5):579-83.
6. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *The Lancet*. 2004;363(9417):1264-9.
7. Camurdan AD, Oz MO, Ilhan MN, Camurdan OM, Sahin F, Beyazova U. Current stretched penile length: cross-sectional study of 1040 healthy Turkish children aged 0 to 5 years. *Urology*. 2007;70(3):572-5.
8. Carmichael SL, Shaw GM, Lammer EJ. Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(7):499-510.
9. Choi J, Smitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: distinguishing unique physiologic roles. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):174-81.
10. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, et al. Novel Associations in Disorders of Sex Development: Findings From the I-DSD Registry. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(2):E348-E55.
11. Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M, Elowe-Gruau E, Pitteloud N. TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: Hypogonadism in adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):R15-24.
12. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr*. 1975;86(3):395-8.
13. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2008;29(5):560-80.
14. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daures JP, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3155-62.
15. Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, Cuttano A, Faraoni M, Guerrini L, et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: A study of 10,730 consecutive male infants. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002;25(8):709-15.
16. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013;5(4):217-23.
17. Houk CP. Evaluation of the infant with atypical genitalia (disorder of sex development): UpToDate; 2017 [Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-infant-with-atypical-genitalia-disorder-of-sex-development>.

18. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Group LC, Group EC. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):554-63.
19. Imperato-McGinley J, Gautier T, Peterson RE, Shackleton C. The Prevalence of 5 α -Reductase Deficiency in Children with Ambiguous Genitalia in the Dominican Republic. *The Journal of Urology*. 1986;136(4):867-73.
20. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
21. Kaleva M, Virtanen HE, Haavisto AM, Main KM, Reunanen M, Skakkebaek NE, et al. Circannual rhythm in the incidence of cryptorchidism in Finland. *Int J Androl*. 2005;28(1):53-7.
22. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol*. 2015;68(6):1023-30.
23. Kim KS, Kim J. Disorders of sex development. *Korean J Urol*. 2012;53(1):1-8.
24. Kuirri-Hanninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):73-80.
25. Kurtoglu S, Bastug O. Mini puberty and its interpretation. *Turk Pediatri Ars*. 2014;49(3):186-91.
26. Lambert AS, Bougneres P. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:13.
27. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta*. 1983;38(3):211-28.
28. Lee PA, Houk CP. Cryptorchidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(3):210-6.
29. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80.
30. Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, Ehrenstein V, Norgaard M, Sorensen HT. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol*. 2009;55(5):1022-6.
31. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, et al. Phenotypical, Biological, and Molecular Heterogeneity of 5 α -Reductase Deficiency: An Extensive International Experience of 55 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):296-307.
32. Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A Possible Role for Reproductive Hormones in Newborn Boys: Progressive Hypogonadism without the Postnatal Testosterone Peak. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(12):4905-7.
33. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(1):75-9.

34. Marrocco G, Grammatico P, Vallasciani S, Gulia C, Zangari A, Marrocco F, et al. Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients. *J Pediatr Urol.* 2015;11(1):12-9.
35. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014(1):4.
36. Morel Y, Rey R, Teinturier C, Nicolino M, Michel-Calemard L, Mowszowicz I, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *European Journal of Pediatrics.* 2001;161(1):49-59.
37. Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, et al. Evaluation and Management of Disorders of Sex Development: Multidisciplinary Approach to a Complex Diagnosis. *RadioGraphics.* 2012;32(6):1599-618.
38. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016;12(3):139-49.
39. Pang S, Levine LS, Chow D, Sagiani F, Saenger P, New MI. Dihydrotestosterone and its relationship to testosterone in infancy and childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(5):821-6.
40. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias Trends in Two US Surveillance Systems. *Pediatrics.* 1997;100(5):831-4.
41. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RFA. Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Case-Control Study in Newborn Boys. *Environmental Health Perspectives.* 2004;112(15):1570-6.
42. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N, et al. Evaluation of Gonadal Function in 107 Intersex Patients by Means of Serum Antimüllerian Hormone Measurement¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999;84(2):627-31.
43. Rich AL, Phipps LM, Tiwari S, Rudraraju H, Dokpesi PO. The Increasing Prevalence in Intersex Variation from Toxicological Dysregulation in Fetal Reproductive Tissue Differentiation and Development by Endocrine-Disrupting Chemicals. *Environ Health Insights.* 2016;10:163-71.
44. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V, et al. [Cryptorchidism: from physiopathology to infertility]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(10):588-99.
45. S. CC. Undescended testes (cryptorchidism) in children: Clinical features and evaluation: UpToDate; 2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/undescended-testes-cryptorchidism-in-children-clinical-features-and-evaluation>].
46. Sekaran P, O'Toole S, Flett M, Cascio S. Increased occurrence of disorders of sex development, prematurity and intrauterine growth restriction in children with proximal hypospadias associated with undescended testes. *J Urol.* 2013;189(5):1892-6.
47. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1546):1697-712.

48. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Human Reproduction*. 2001;16(5):972-8.
49. Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol*. 2016;12(3):152 e1-7.
50. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and Initial Management of Ambiguous Genitalia at Birth in Germany. *Hormone Research in Paediatrics*. 2006;66(4):195-203.
51. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017;15(1):95.
52. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr*. 2007;96(5):611-6.
53. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):49-58.
54. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):459-65.
55. Zachmann M, Prader A, Kind HP, Hafliger H, Budliger H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta*. 1974;29(1):61-72.
56. Zhang L, Wang XH, Zheng XM, Liu TZ, Zhang WB, Zheng H, et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119006.

6- Annexes

Storyboards des vidéos sur la plate-forme Moodle

1- Storyboard nourrisson sain

« Tout d'abord, avant d'examiner l'enfant, il est important de mettre en place un **environnement propice au bon déroulement de l'examen**. Ainsi, la *température* de la pièce doit être assez élevée afin que le nourrisson n'ait pas froid et que le réflexe crémasterien ne fasse pas remonter les testicules au niveau inguinal. Une lampe chauffante, comme celles utilisées habituellement en néonatalogie, peut être utile. De plus, il faut veiller à avoir une bonne *luminosité* afin de percevoir certains signes cliniques discrets, tout en essayant de ne pas éblouir l'enfant. Faire en sorte que le nourrisson soit le plus calme et collaborant possible facilitera l'examen et le rendra de meilleure qualité.

Le matériel minimal nécessaire pour un examen urologique comprend un mètre de couturière, une lampe de poche et un orchidomètre. De nouveaux outils standardisés comme un pied à coulisse sont parfois utilisés par des spécialistes dans le cadre de la recherche clinique.

L'examen général de l'enfant comprend plusieurs points. Tous d'abord le **tonus** : l'enfant est-il hypotonique ou hypertonique ? *Voici un enfant avec un tonus normal*. Ensuite, il est important de vérifier la présence d'éventuels **signes dysmorphiques**, par exemple au niveau du front, des oreilles ou du visage, qui pourraient faire suspecter une anomalie génétique ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire. *Voici un enfant sans dysmorphie notable : nous soulignons notamment un front normal, une implantation des oreilles normale, et une absence d'hypoplasie de l'étage moyen du visage*.

Nous prêtons aussi attention à la **symétrie des membres** et à l'absence de **malformations associées, comme une anomalie de la fermeture antérieure de l'abdomen, absente dans le cas présent et notamment de malformation de la ligne médiane**, comme par exemple une fente palatine, absente elle aussi chez cet enfant. Plus bas, l'examineur va s'assurer de l'absence d'une fossette sacro-coccygienne, d'une touffe de poils, d'une tache vasculaire ou d'une anomalie du pli fessier qui pourrait faire évoquer une spina bifida, et finalement d'un anus imperforé. Suite à cette inspection générale, nous terminons cette partie de l'examen par une palpation des loges rénales qui devraient être libres et sans masse palpable. Puisque les systèmes urinaires et génitaux sont embryologiquement liés, il s'agit de s'assurer que ceux-ci se sont développés normalement.

Ensuite vient l'examen spécifique des organes génitaux.

- L'*inspection* de l'**aspect général** des organes génitaux externes est fondamentale. *Voici un enfant avec des organes génitaux externes bien développés, non hypoplasiques, sans hernie inguinale ni hydrocèle*. Les organes génitaux externes doivent être **symétriques**, ce qui est le cas chez cet enfant. L'examineur s'intéresse ensuite au *scrotum* qui est en règle générale **non-pigmenté**, sauf dans le cas d'une pigmentation ethnique. *Le scrotum doit aussi être rugueux, et le raphé médian doit être correctement centré comme chez cet enfant*.

Les **gonades** peuvent normalement être visualisées dans les bourses, des deux côtés.

- Ensuite débute l'examen de la verge par son *inspection* : **une verge normale doit être droite, avec une implantation au-dessus des bourses comme vous le voyez chez cet enfant.** Afin de s'assurer que sa taille est dans les normes, on procède à une **mesure** précise :
 - Pour cela, il faut repousser la graisse sus-pubienne le plus haut possible afin de poser l'instrument de mesure, soit le cm, soit la règle rigide, soit un pied à coulisse à la « vraie » naissance de la verge, tout contre le pubis. On peut ainsi différencier un réel micropénis d'un pénis « enfoui » dans la graisse. Ensuite, il faut **mesurer la verge jusqu'à l'extrémité du gland sans le prépuce.** La longueur ainsi obtenue pourra être comparée avec des tableaux de référence en fonction de l'âge. **Chez cet enfant, la longueur de la verge est de 4.2 cm, ce qui correspond à une valeur supérieure à -2.5 déviations-standard.**
 - Une valeur supérieure à -2.5 déviations-standard est considérée comme normale : c'est-à-dire supérieure à 2.5 cm pour un enfant né à terme et **supérieure à 3 cm pour cet enfant à 3 mois de vie.**
 - Il est utile de mesurer et documenter également la largeur de la verge en dessous du gland pour avoir une appréciation des corps caverneux présents. **La largeur a été mesurée à 1.2cm pour cet enfant.**
 - **L'enfant ici présente des corps caverneux bien développés.**
- Nous poursuivons l'examen de la verge avec la vérification du *développement* normal de celle-ci : le **gland** devrait être bien développé, avec un **prépuce** censé le recouvrir. La **plaque urétrale** ne devrait pas être visible. Notons qu'à cet âge un **phimosi**, **comme présenté chez cet enfant,** est encore normal et un décollage ne doit pas être forcé. Le **méat** urinaire doit se trouver normalement au sommet du gland. Enfin, le **jet urinaire, comme observé ici,** est droit.
- La dernière partie de l'examen est l'examen des gonades. L'examineur doit vérifier leur **position** sur le trajet normal de la descente testiculaire, en les palpant. Dans le cas d'un enfant né à terme, les deux testicules doivent être scrotaux. L'étape suivante est la **mesure** du volume de chaque testicule : on peut fixer la gonade entre le pouce et l'index et la bloquer avec le majeur, puis utiliser **l'orchidomètre** pour comparer le volume du testicule avec le volume des testicules de l'orchidomètre. A cet âge, le volume devrait normalement se trouver entre 1 et 2 millilitres. **Le volume testiculaire chez cet enfant est d'ailleurs de 2ml.** Le fait de palper ainsi les gonades permet également d'évaluer leur **consistance**, normalement élastique, et permet à l'examineur de s'assurer de **l'absence** de nodules et de kystes de l'épididyme. »

2- Storyboard nourrisson avec cryptorchidie

« Après un examen général, comme détaillé sur la vidéo du nourrisson masculin sain, on vérifie lors de l'inspection des organes génitaux externes, l'aspect du scrotum : le scrotum peut être asymétrique avec un scrotum hypoplasique du côté concerné. Nous voyons chez cet enfant des bourses asymétriques avec une légère hypoplasie scrotale à droite.

Le scrotum peut être anormalement **pigmenté ou lisse** ; le **raphé médian** peut être aussi bien centré que dévié. Ici on constate une légère pigmentation ethnique des bourses. Celles-ci sont rugueuses, mais un peu moins à droite qu'à gauche. Le raphé médian légèrement dévié sur la droite parle en faveur de l'hypoplasie scrotale constatée.

Une **hernie inguinale** et une **hydrocèle** seront **systématiquement recherchées**, car possiblement associées à une cryptorchidie. Chez cet enfant il n'y a ni hernie inguinale ni hydrocèle. A l'inspection, les gonades peuvent quelquefois déjà être visibles dans les bourses. Chez cet enfant **seule la gonade gauche est visible spontanément**.

Une anomalie pénienne associée sera recherchée chez l'enfant avec cryptorchidie. Est-ce que la verge est **dysmorphique** ? peut-on observer une couture du pénis liée à un raccourcissement de la peau ou à une malformation des corps caverneux appelée « *chordée* » ? Ici on voit un enfant avec une verge normale, droite et non coudée.

Ensuite, il convient de vérifier l'**implantation de la verge** : est-elle normale ou s'agit-il d'une transposition scrotale comme détaillé sur la vidéo du nourrisson avec hypospadias ? L'implantation de la verge chez cet enfant est normale.

Nous continuons l'examen de la verge par la mesure de sa longueur comme détaillé sur la vidéo du nourrisson sain afin de savoir s'il y a aussi un micropénis associé.

Cet enfant a une verge de 3.2cm de la naissance de la verge à la fin du gland sans le prépuce, ce qui est normal pour son âge et permet d'exclure un micropénis. La largeur de 1.2cm parle contre une hypoplasie des corps caverneux. L'examineur vérifie finalement qu'il n'y a pas d'*hypospadias*, c'est à dire une position anormale du méat urétral, associé. Chez l'enfant présent, le méat urétral est au sommet de la verge.

Nous arrivons maintenant à l'examen des gonades : l'examineur doit définir **la position la plus basse possible de la gonade** sur le trajet normal de la descente testiculaire, et ce de chaque côté :

Il procède de la manière suivante : l'examineur commence par positionner une main au niveau inguinal haut puis la fait descendre avec une légère pression de haut en bas dans l'aîne en suivant le trajet de migration ; il pourra ainsi faire descendre la gonade qui se situe éventuellement dans le canal inguinal. La main qui appuie sur le canal empêche l'ascension du testicule par réflexe crémastérien particulièrement marqué à cet âge. Avec l'autre main, l'examineur saisit la gonade et tente de la positionner délicatement en bas du scrotum. La position la plus basse des testicules est documentée des deux côtés comme détaillé sur le schéma : position scrotale, *suprascrotale*, *inguinale*, *ectopique* (ce qui veut dire hors du trajet normal de la descente testiculaire) ou encore *non palpable*.

Chez cet enfant, la gonade gauche a une position clairement scrotale. Par ailleurs, on note un réflexe crémastérien bien visible.

Si les testicules sont palpés, l'examineur va **mesurer** leur volume : il faut fixer la gonade entre le pouce et l'index puis la bloquer avec son majeur. Il utilisera l'**orchidomètre**

pour comparer le volume du testicule aux modèles de l'orchidomètre. A cet âge, il devrait normalement se trouver entre 1 et 2 millilitres. La gonade gauche de cet enfant est normale, avec un volume de 2ml.

Lors de l'examen, la gonade droite qui était inguinale à la naissance semble actuellement, à 3 mois de vie, se trouver spontanément en position supra-scrotale. En suivant le pli de l'aîne avec la main, on arrive à attraper la gonade et la mettre en position scrotale haute. Le volume est normal avec 1.5ml, bien que légèrement plus petit que la gonade gauche.

Cette mesure peut être difficile dans le cas d'un testicule inguinal. L'ultrason pourra être utile pour définir sa taille. Le fait de palper ainsi les gonades permet également d'évaluer leur **consistance**, normalement élastique, et permet à l'examineur de vérifier la présence éventuelle de nodules et de kystes de l'épididyme. Si la gonade n'est pas palpable ni visualisée à l'ultrason l'indication pour une laparoscopie sera donnée.

En conclusion il s'agit ici d'un nourrisson avec cryptorchidie unilatérale inguinale droite à la naissance, qui présente actuellement à 3 mois de vie une descente spontanée en position scrotale haute. Le diagnostic de cryptorchidie ne peut donc plus être retenu. Il garde pourtant une légère hypoplasie scrotale avec une déviation du raphé médian vers la droite. Il n'y a pas d'autre variation du développement sexuel associée, comme un hypospadias ou un micropénis. »

3- Storyboard nourrisson avec hypospadias

« On commence l'examen d'un nourrisson atteint d'hypospadias par un examen général, comme détaillé sur la vidéo du nourrisson masculin sain. Par la suite, on passe à l'*inspection des organes génitaux externes*. Chez les garçons avec hypospadias, on peut trouver des organes génitaux externes **hypoplasiques** ou **asymétriques**. Voici un enfant avec des organes génitaux normaux et symétriques. Le scrotum devrait normalement être rugueux et non **pigmenté, sauf pigmentation ethnique**. Une **hernie inguinale** et une **hydrocèle** sont recherchées parce qu'elles sont parfois associées à un hypospadias. Chez cet enfant, on ne trouve **ni hydrocèle, ni hernie inguinale**.

Enfin, l'examineur va se concentrer sur l'examen de la verge. Il faut d'abord inspecter l'*apparence* de la verge : son implantation, une éventuelle coudure ou torsion.

D'abord il convient de vérifier son **implantation** : est-elle anormale ? S'agit-il d'un enlèvement de la verge, c'est-à-dire un « buried penis » comme détaillé sur la vidéo du nourrisson atteint de micropénis ou la verge est-elle juste enfouie dans la graisse ? S'agit-il d'une transposition scrotale ? Dans ce cas, la verge est entourée des bourrelets latéraux au lieu de les surplomber. L'*inspection de la verge chez cet enfant* montre une implantation sans transposition scrotale mais avec un pli suprascrotal considéré comme variante de la norme.

Ensuite, y-a-t-il une coudure du pénis ? Elle peut être liée soit à un raccourcissement de la peau ce qui est souvent le cas chez les enfants avec hypospadias soit à une malformation des corps caverneux appelée « *chordée* » qui peut uniquement être diagnostiqué en per-opératoire ?

La verge est-elle rectiligne ou présente-t-elle une rotation décrite en sens horaire ou anti-horaire ? La verge de cet enfant présente une minime coudure ventrale et est légèrement déviée vers la gauche.

En deuxième partie de l'examen de la verge, on procède à des **mesures** de la longueur afin de s'assurer que sa taille est normale comparée aux valeurs de référence pour l'âge.

L'examineur procède ainsi :

Il faut repousser la graisse sus-pubienne le plus haut possible afin de poser l'instrument de mesure soit le cm, soit la réglette rigide, soit un pied à coulisse à la « vraie » naissance de la verge, tout contre le pubis. On peut ainsi différencier un réel micropénis d'un pénis « enfoui » dans la graisse. Ensuite, il faut **mesurer la verge jusqu'à l'extrémité du gland sans le prépuce**. La longueur ainsi obtenue pourra être comparée avec des tableaux de référence en fonction de l'âge. Chez cet enfant, la longueur de la verge est de 3,7cm ce qui correspond à une valeur supérieure -2.5 déviations-standard, il ne s'agit donc pas d'un micropénis.

Il est utile de mesurer et documenter également la largeur de la verge en dessous du gland pour avoir une appréciation du développement des corps caverneux. Chez cet enfant, les corps caverneux sont bien développés ; la verge mesurée derrière le gland fait 8mm de largeur.

L'examineur vérifie ensuite le *développement* de la verge : le **gland** est-il hypoplasique ?

Ici, le gland de l'enfant est bien développé. Le **prépuce** est-il ouvert ? C'est ce qu'on appelle un « tablier de sapeur » : ceci est fréquent lors de l'hypospadias et est présent chez cet enfant.

Ensuite on doit s'intéresser à la position du **méat** urinaire qui, chez un enfant avec hypospadias, n'est pas au sommet du gland : il est donc important de noter la *position exacte du méat* : est-il glandulaire ? Coronal ? Pénien distal ? Pénien médian ? Pénien proximal ? Scrotal ? ou enfin Périnéal ? Chez cet enfant la position du méat est pénien médian. Dans le cadre d'un hypospadias, l'examineur profite de voir si la plaque urétrale, normalement invisible, est visible ou même hypoplasique.

Le méat urinaire se trouve à la pointe du V formé par la peau du prépuce, ce qui évoque une hypoplasie du corps spongieux sous-jacent sur toute la longueur.

L'examineur va par la suite examiner les *gonades*, à la recherche d'une cryptorchidie ou d'une rétention testiculaire associée. Dans les deux cas, les testicules ne peuvent pas être placés dans le scrotum. Si les testicules sont palpables, l'examineur va **mesurer** leur volume : il faut fixer la gonade entre le pouce et l'index et la bloquer avec le majeur, et utiliser l'**orchidomètre** pour comparer le volume du testicule avec les testicules de l'orchidomètre. A cet âge, il devrait normalement se trouver entre 1 et 2 millilitres.

Cet enfant a des testicules de 2 ml des deux côtés situés dans le scrotum. Le raphé médian est par ailleurs bien situé, au milieu du scrotum.

En conclusion il s'agit ici d'un garçon avec un hypospadias pénien médian. La verge présente une coudure ventrale, un pli suprascrotal et une minime déviation vers la gauche, mais sans transposition scrotale, micropénis ou cryptorchidie associés. »

4- Storyboard nourrisson avec micropénis

Dans le temps imparti pour le Master, aucun enfant avec un diagnostic de micropénis n'a pu être filmé (longueur pénienne normalisée à la minipuberté, refus parental, etc.). Pour cette raison, le texte finalisé n'est pas encore disponible. Par contre, la technique de mesure de la verge et les autres éléments de l'examen clinique sont aussi montrés dans la vidéo de l'hypospadias surtout. Voici le texte provisoire :

« Après un examen général, comme détaillé sur la vidéo du nourrisson masculin sain, on commence l'examen d'un nourrisson atteint de micropénis par une *inspection des organes génitaux externes* : dans cette condition, on peut trouver des organes génitaux externes **hypoplasiques** ou **asymétriques**. Chez l'enfant présent, les organes génitaux sont.....Le scrotum ici est pigmenté, et **rugueux**, pas lisse.

Une **hernie inguinale** et une **hydrocèle** peuvent être présentes des deux côtés. Il est important de les rechercher, parce qu'elles sont parfois associées à un micropénis. Dans le cas présent il n'y a hernie ... hydrocèle.

Enfin, l'examineur va se concentrer sur l'examen de la verge. Il faut d'abord inspecter l'apparence de la verge : est-elle **dysmorphique** ? Peut-on observer une coudure du pénis lié à un raccourcissement de la peau ou à une malformation des corps caverneux appelé « *chordee* » ? ce qui est détaillé sur la vidéo du nourrisson atteint d'hypospadias. La verge de cet enfant est ... et ... coudée.

Ensuite, il convient de vérifier son **implantation** : est-elle anormale ? S'agit-il d'un enlèvement de la verge, c'est-à-dire un « buried penis », ou la verge est-elle juste enfouie dans la graisse ?

Dans le cas du « buried penis », le tissu érectile a une taille et longueur normale mais l'implantation de la verge est profonde et est faite de telle sorte que la peau est tendue comme une tente qui empêche la verge de sortir.

S'agit-il d'une transposition scrotale comme détaillé sur la vidéo du nourrisson avec hypospadias ? L'implantation de la verge chez l'enfant présent est

Lors de la deuxième partie de l'examen de la verge, on procède à des mesures de la longueur de la verge, afin de diagnostiquer un micropénis.

L'examineur procède ainsi :

- il faut repousser la graisse sus-pubienne le plus haut possible afin de poser l'instrument de mesure, soit le cm, soit la règle rigide, soit un pied à coulisse, à la « vraie » naissance de la verge, tout contre le pubis ; on peut ainsi différencier un réel micropénis d'un pénis enfoui dans la graisse ou d'un « buried penis ». Ensuite, il faut mesurer la verge jusqu'à l'extrémité du gland sans le prépuce.

Les valeurs ainsi obtenues pourront être comparées avec des références en fonction de l'âge, pour vérifier si elles sont bien supérieures à -2.5 déviations standard ; c'est-à-dire supérieur à 2.5 cm pour un enfant né à terme ou supérieur à 3 cm pour un enfant à 2 mois de vie. Dans le cas contraire, on se trouve dans un diagnostic de micropénis qui nécessite une réflexion étiologique.

Il est utile de mesurer et documenter également la largeur de la verge en dessous du gland pour avoir une appréciation du développement des corps caverneux.

Chez cet enfant, la longueur de la verge est decm. Les corps caverneux sont.... .

L'examineur vérifie ensuite le *développement* de la verge : le **gland** est-il hypoplasique ? Le gland de l'enfant présent est

Le **prépuce** est-il anormal, ouvert antérieurement, c'est ce qu'on appelle un « tablier de sapeur » ? Y a-t-il un **phimosis qui peut encore être physiologique à la naissance** ?

Ceciest le cas chez cet enfant.

Ensuite, on doit s'intéresser à la position du **méat** urinaire. Si le méat se trouve au bout du gland *comme c'est le cas chez cet enfant*, un hypospadias associé peut donc être écarté à moins que le gland ne soit pas visible en raison d'un phimosis physiologique, ce qui pourrait dissimuler un hypospadias glandulaire. Les hypospadias glandulaires avec prépuce intact sont rares. Si on a la chance pendant l'examen d'observer le jet urinaire, on peut juger si le jet est droit ou dévié vers un côté.

- L'examineur va également profiter d'inspecter succinctement les *gonades*, à la recherche d'une cryptorchidie associée (dans ce cas, les testicules ne peuvent pas être placés dans le scrotum).
- Si les testicules sont palpables, l'examineur va **mesurer** leur volume : il faut fixer la gonade entre le pouce et l'index puis la fixer avec le majeur et utiliser **l'orchidomètre** pour comparer le volume du testicule aux testicules de l'orchidomètre. A cet âge, il devrait normalement se trouver entre 1 et 2 millilitres.

Le volume des testicules de cet enfant sont de

En conclusion : il s'agit d'un nourrisson qui présente un micropénis isolé (?) de

... cm avechypoplasie du gland +/- hypospadias +/- cryptorchidie associés. »