

8

Malformations des voies génitales chez l'homme et la femme

Dans ce chapitre ne seront abordées que les malformations en relation avec l'exposition à des perturbateurs endocriniens et plus particulièrement celles survenant dans le « syndrome de dysgénésie testiculaire » ou TDS (abréviation de l'expression « *Testicular dysgenesis syndrome* » pour les anglophones) (figure 8.1). Le TDS est un syndrome associant chez les sujets masculins au moins deux des anomalies suivantes :

À la naissance, puis toute la vie (sauf correction chirurgicale) :

- pénis mal formé (avec notamment hypospadias) ;
- pénis anormalement petit ;
- testicule non descendu (cryptorchidie, généralement chirurgicalement corrigée dans l'enfance) ;

À partir de l'adolescence :

- moindre qualité du sperme ;
- moindre quantité de spermatozoïdes produits par millilitre de sperme ;
- nombre anormal (à très élevé) de spermatozoïdes mal formés ;
- sous fécondité (ou infertilité) masculine ;
- avec éventuellement cancer du testicule.

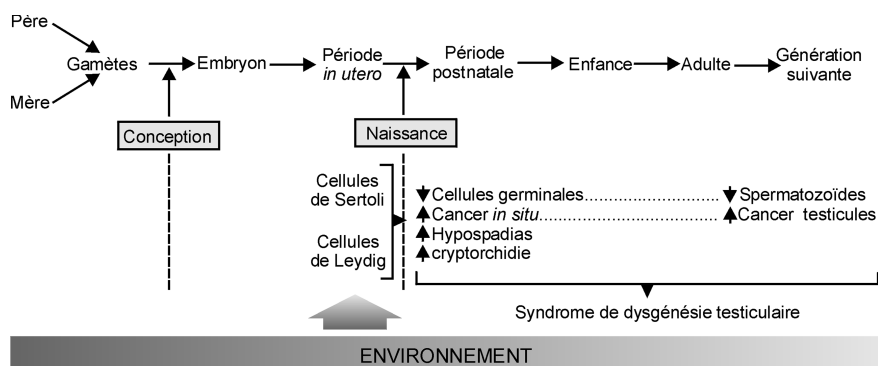


Figure 8.1 : Effets de l'environnement sur la fonction de reproduction chez l'homme

Ces symptômes semblent pouvoir être rapportés à une modification (inhibition) de la production de testostérone à un moment critique de la vie fœtale qui est celui du lancement du « programme » de « masculinisation » de l'embryon (Sharpe et Skakkebaek, 2008).

L'environnement doit être considéré au sens large, de nombreux agents exogènes pouvant moduler la fonction de reproduction. L'exposition à un facteur exogène peut être présente durant la vie *in utero* (exemple du DES) mais également durant l'enfance (exemple Seveso, Mocarelli et coll., 1996) ou bien chez l'adulte (exemple le dibromochloropropane, Whorton et coll., 1979).

L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire émise par Sharpe et Skakkebaek (2008) permet d'intégrer différentes conséquences constatées dans les études épidémiologiques (baisse de la production de spermatozoïdes, augmentation de la fréquence de l'hypospade, de la cryptorchidie et du cancer du testicule). Cette hypothèse est d'autant plus séduisante que l'action de perturbateurs endocriniens chez l'animal a pu mettre en évidence en partie des manifestations allant dans le même sens. Cependant, l'exposition de l'adulte peut avoir pour conséquence des perturbations de la fonction de reproduction. Les facteurs de risques peuvent être multiples chez l'adulte (exposition à des substances chimiques, abordées par exemple dans cet ouvrage, mais également à des facteurs physiques par exemple l'hyperthermie ou des styles/habitudes de vie comme par exemple le tabac...). Il semble nécessaire d'avoir à l'esprit la notion d'une possible continuité décrite dans ce schéma et la notion d'expositions multiples à différentes périodes de la vie, de la conception jusqu'à la ou les générations suivantes. Enfin, savoir comment intervient le fond génétique reste une vraie question. Le schéma n'aborde que la fonction de reproduction masculine et se réduit à certains critères ; d'autres critères peuvent être envisagés comme par exemple la modification du taux de testostérone ou les altérations de l'ADN du gamète.

Hypospadias

L'hypospadias est une affection des voies génitales externes relativement fréquente (3/1 000 naissances), c'est l'affection la plus fréquente du pénis, son incidence oscille selon les auteurs entre 1 à 8/1 000 enfants de sexe masculin. Il s'agit d'une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale à la face inférieure du pénis (figure 8.2). D'un point de vue embryologique, l'hypospadias pénien et pénoscrotal résultent d'une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale issue de la lame urétrale d'origine entoblastique, qui se ferme d'arrière en avant en constituant un tube jusqu'à la base du gland. L'étiologie est multifactorielle, outre les facteurs génétiques, le rôle nocif d'un traitement hormonal au cours des premiers mois de la grossesse ou encore une

altération de la synthèse de la testostérone (ou de ses dérivés) et/ou d'une anomalie des récepteurs pour ces hormones ont été incriminés.

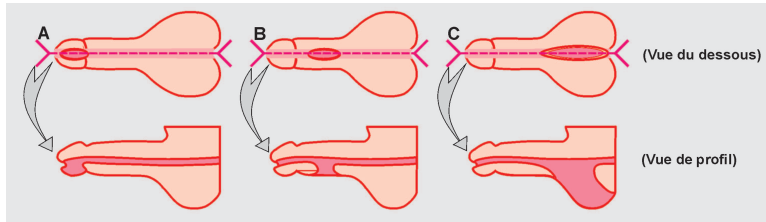


Figure 8.2 : Différentes formes d'hypospadias

Plusieurs formes anatomiques ont été mises en évidence. L'hypospadias balanique se caractérise par une ouverture du méat urétral sous le gland. L'hypospadias pénien se caractérise par une ouverture de l'urètre au milieu du pénis. L'hypospadias pénoscrotal résulte en une fusion incomplète des plis labioscrotaux et se caractérise par une ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis au niveau du scrotum.

Cryptorchidie /ectopie testiculaire

Descente testiculaire

Entre le troisième mois et le terme de la grossesse, les testicules descendent depuis la région lombaire (à la face ventro-médiane du mésonéphros) vers le futur scrotum. Ce déplacement se fait sous l'action conjuguée de la croissance et de facteurs hormonaux (testostérone, INSL3), le gubernaculum testis jouant un rôle décisif. Ce cordon ligamentaire apparaît au cours de la 7^e semaine suite à la dégénérescence du mésonéphros en substitution au ligament inguinal. L'extrémité céphalique du gubernaculum se fixe au testicule, alors que son extrémité caudale s'attache dans la région des bourrelets labioscrotaux (futur scrotum).

Au même moment apparaît une petite évagination du péritoine appelée processus vaginal, le long duquel le testicule va glisser à travers le canal inguinal, dans sa position définitive.

Entre la 7^e et la 12^e semaine de gestation, le gubernaculum se raccourcit le long de sa portion extra-inguinale et attire les testicules, leurs canaux déférents et leurs vaisseaux vers le bas. Les testicules restent dans le voisinage du canal inguinal du 3^e au 7^e mois puis entrent dans le canal inguinal. Ils ne pénètrent dans le scrotum qu'autour du 9^e mois. L'action de la testostérone et des androgènes (hormones sexuelles stéroïdes masculines), semble favoriser cette dernière phase de la descente testiculaire.

La cryptorchidie (non descente des testicules en position scrotale) touche environ 30 % des nouveau-nés prématurés et 4 % des nouveau-nés à terme. Il ne faut pas confondre la cryptorchidie avec l'ectopie testiculaire où le testicule est dans une position anormale, conséquence d'une migration aberrante. La cryptorchidie peut être unilatérale ou bilatérale dans 20-40 % des cas.

L'étiologie de cette affection reste inconnue mais semble liée à une production insuffisante d'androgènes. Les testicules restent dans la cavité abdominale, ou n'importe où sur leur trajet de migration normale, le plus souvent dans le canal inguinal (60 % des cas). Si les testicules cryptorchides sont en général normaux à la naissance, des altérations histologiques apparaissent fréquemment au cours de la première année de vie (incidence du cancer testiculaire accrue de 20-40 %, risque de stérilité).

Malformations des voies génitales chez la femme

Endométriose

L'endométriose est caractérisée par la présence de tissu endométrial ectopique (localisé en dehors de l'utérus), soit au niveau des ovaires, des trompes, des ligaments utérins, du septum recto-vaginal, du péritoine pelvien. Comme l'endomètre utérin, ce tissu est soumis au cycle menstruel. L'étiologie de l'endométriose reste toujours très controversée.

Selon la théorie de la métaplasie, l'épithélium coelomique, s'invaginant pour former les canaux de Müller (qui vont donner naissances à l'utérus et donc à l'endomètre), garde la potentialité de se différencier en tissu endométrial. Cependant, le principal mécanisme responsable de l'endométriose pelvienne pourrait être le reflux menstruel de débris endométriaux et leur implantation secondaire au niveau pelvien. Des mécanismes génétiques et immunologiques mettant en jeu l'adhérence cellulaire sont probablement également impliqués.

BIBLIOGRAPHIE

- MOCARELLI P, BRAMBILLA P, GERTHOUX PM, PATTERSON DG JR, NEEDHAM LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *The Lancet* 1996, **348** : 409
- SHARPE RM, SKAKKEBAEK NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008, **89** : e33-e38
- WHORTON D, MILBY TH, KRAUSS RM, STUBBS HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med* 1979, **21** : 161-166

9

Puberté

La puberté est la période de la vie au cours de laquelle apparaissent un changement dans le rythme de croissance somatique, la maturation des gonades, et le développement des caractères sexuels secondaires. La puberté se termine lorsque la fonction de reproduction est acquise. La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux, affectifs qui caractérisent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte aboutissant à la fonction de reproduction.

L'apparition de la puberté est sous la dépendance de facteurs internes (hormonaux) mais aussi de l'alimentation. On rapporte par exemple comme un fait clairement établi que l'âge des premières menstruations pour les filles européennes est tombé de 15-16 ans en moyenne en 1900, à 12-13 ans dans les années 1970 tout en précisant qu'en 1900 les jeunes filles de milieux aisés avaient leurs premières règles à l'âge de 12-13 ans. Pour les garçons, la puberté est plus tardive (Kaufman, 2010).

Chez la femme

Chez la jeune fille impubère, les concentrations en hormones hypophysaires de type gonadostimulines (LH et FSH) sont très faibles, les concentrations en hormones ovariennes (œstradiol, œstrone...) extrêmement faibles, tout comme les sécrétions endocrines hypothalamiques de gonadolibérines (GnRH). La mise en place de la fonction endocrine sexuelle hypothalamique (et donc du système nerveux) semble être le facteur déclenchant de la mise en place des cycles sexuels féminins.

La puberté correspond à la maturation des organes génitaux (caractères sexuels primaires) et l'apparition de particularités spécifiques au sexe (caractères sexuels secondaires). Ces transformations mettent plusieurs années à s'accomplir. L'âge du début des modifications morphologiques et la vitesse de passage d'un stade de développement au suivant varient beaucoup d'un enfant à l'autre. Cependant, une fois initiés, ces changements pubertaires (développement des organes génitaux externes (OGE) et des caractères sexuels secondaires (CSS)) se réalisent selon une séquence chronologique bien établie et pour laquelle la classification, en cinq stades, de Tanner (1962) sert cliniquement de référence.

Le premier signe de puberté est en général, l'apparition des seins (thélarche), suivie 6 mois plus tard d'une pilosité sur les grandes lèvres, puis sur le pubis (pubarche). La pigmentation des mamelons apparaît un an plus tard. La pilosité axillaire se développe rapidement, en général entre le moment du pic de croissance maximal et l'apparition des règles (ménarche). La ménarche est un événement tardif de la puberté (âge moyen de 13 ans, plus ou moins 4 mois selon les populations) mais n'en marque pas la fin. En effet, les premiers cycles menstruels sont anovulatoires et il se passe environ 5 ans avant qu'un taux de fécondité normal ne soit atteint (vers 18 ans) (DiVall et coll., 2009).

Les cycles menstruels débutent à la puberté et s'achèvent à la ménopause. Les menstruations marquent le début de chaque cycle. Dans l'ovaire, les follicules à antrum dont l'évolution était bloquée depuis la vie fœtale, reprennent leur développement.

Les glandes mammaires se développent à partir de 10/11 ans et atteignent le stade adulte à l'âge de 15 ans. Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade pré-pubère) à 5 (stade adulte) selon la classification de Tanner.

Le développement des seins selon Tanner :

- pas de seins, évolution éventuelle du mamelon ;
- apparition du bourgeon mammaire vers 11 ans et demi ;
- apparition de la pigmentation du mamelon et de l'aréole, de profil la saillie mammaire est bien visible à l'âge de 12 ans et demi ;
- projection antérieure de l'aréole et du mamelon vers 13 ans ;
- anatomie de type adulte, retour de l'aréole dans le plan de la surface du sein et sillon sous mammaire distinct, à l'âge de 15 ans environ.

Chez l'homme

À partir d'environ 11 ans (puberté), des cellules de Leydig de nouveau en activité sont décelables dans le tissu interstitiel. Leur sécrétion d'androgènes (testostérone) est sous la dépendance des hormones hypophysaires et FSH, elles-mêmes commandées par l'unique hormone hypothalamique la GnRH, comme chez la femme. La sécrétion de GnRH chez l'homme adulte est rythmique (un pic toutes les 90 minutes). La testostérone agit en retour (*feed-back* négatif) sur la sécrétion des hormones hypophysaires, indirectement en agissant sur l'hypothalamus (la testostérone diminue la fréquence des pics de GnRH) et directement sur l'hypophyse (la testostérone inhibe la sécrétion de LH). La testostérone agit sur les cellules de Sertoli notamment par l'intermédiaire d'une protéine de liaison des androgènes elle-même sécrétée par les cellules de Sertoli sous l'action de la FSH. Les cellules de Sertoli sécrètent aussi l'inhibine, une hormone inhibant la sécrétion de FSH par l'hypophyse. La testostérone, hormone masculinisante, intervient sur l'ensemble de l'appareil génital et est responsable du maintien des caractères sexuels secondaires (pilosité, croissance,

répartition des masses graisseuses et musculaires, timbre de la voix, sécrétions des glandes sébacées, développement des muscles squelettiques...).

Le premier signe pubertaire est l'augmentation de volume des testicules. Ensuite la pilosité pubienne apparaît, le scrotum se pigmente et le pénis grandit. Le développement des testicules est souvent asymétrique. L'apparition de la pilosité faciale et corporelle est plus tardive : duvet de la lèvre supérieure vers 15 ans, sur les joues vers 16 ans, puis sur le menton. La pilosité thoracique ne sera complète que plus tard encore (25 ans). L'apparition d'une gynécomastie (développement du tissu mammaire) est très fréquente (70 % des garçons normaux entre 13 et 16 ans). Elle est en général réduite à un disque sous-aréolaire mou, de 2 à 3 cm de diamètre, qui involue spontanément au bout de deux ans mais persiste chez 35 % des hommes adultes normaux. Le développement du larynx (cartilage cricoïde et muscles du larynx) est plus important que chez la fille. La mue de la voix commence en général vers 13 ans et demi et se termine environ un an plus tard.

Puberté précoce

La puberté précoce se définit comme l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 9 ans chez la fille, et avant l'âge de 10 ans chez le garçon. La puberté précoce est 9 fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon, mais contrairement à celui-ci, elle est rarement lésionnelle (6 % des cas). La vraie puberté précoce est en rapport avec un trouble primitif de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Ibáñez et coll., 2009). Les fausses pubertés précoces sont en rapport avec un trouble primitif des gonades ou des surrénales. Ainsi, outre l'échographie pelvienne chez la fille, qui permet d'affirmer rapidement le diagnostic de puberté précoce sur l'aspect des organes génitaux internes, l'imagerie est fondamentale dans le diagnostic étiologique. L'échographie permet de plus de découvrir une tumeur primitive sécrétante de l'ovaire responsable de la puberté précoce.

BIBLIOGRAPHIE

DIVALL SA, RADOVICK S. Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, **16** : 1-4

IBAÑEZ L, DIAZ R, LOPEZ-BERMEJO A, MARCOS MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord* 2009, **10** : 63-76

KAUFFMAN AS. Coming of age in the kisspeptin era: sex differences, development, and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010, **324** : 51-63

TANNER JM. Growth at Adolescence. 1962 Thomas, Springfield, IL