

Enfin, on parle du périnée chez l'homme : la distance anogénitale, un marqueur biologique de l'action des androgènes ?

Male perineum is alive, at last! Anogenital distance, a biological marker of androgen action?

R. Mieuxset

© SALF et Springer-Verlag France 2011

Les effets potentiels de l'environnement sur le développement de l'appareil génital masculin, la spermatogenèse et la fertilité sont abordés dans des articles de revue (présents et prochains numéros d'*Andrologie*) selon des angles d'approche différents. Cependant, la mise en évidence des effets potentiels de l'exposition maternelle à de multiples substances est une réelle difficulté. Le périnée est-il un signe clinique utilisable comme indicateur biologique d'une exposition potentielle à certaines de ces substances qui perturbent le développement endocrinien normal, les perturbateurs endocriniens ? Nous avons revu certains articles qui permettent, entre autres, d'envisager une évaluation chez le garçon d'une exposition potentielle in utero à une ou des substances ayant des effets de type perturbateur endocrinien.

La distance anogénitale (AGD), correspondant au périnée, est un marqueur sensible utilisé en toxicologie reproductive. Chez les rongeurs, les nouveau-nés mâles n'ont pas de scrotum et des organes génitaux externes sous-développés ; seul un tubercule génital est apparent dans les deux sexes. Mesurée du centre de l'anus au tubercule génital, l'AGD est sexuellement dysmorphique, étant 2 à 2,5 fois plus longue pour le mâle chez lequel elle est dépendante du dihydrotestostérone. La sensibilité de l'AGD comme marqueur des effets d'une exposition in utero aux androgènes ou à des produits chimiques à effets androgéniques a été mise en évidence d'abord chez les rongeurs.

Chez les humains des deux sexes, les premiers travaux, réalisés par le groupe de Matthew Longnecker en 1999 et rapportés en 2004 [1], consistent à développer et à améliorer un protocole anthropométrique d'évaluation de l'AGD par la mesure de la distance anus-fourchette, soit du centre de l'anus d'une part à la convergence postérieure de la four-

chette chez la fille, d'autre part à la jonction entre la peau périnéale lisse et la peau scrotale rugueuse chez le garçon. L'objectif de cette étude était de faire de l'AGD une mesure anthropométrique potentiellement utile et un indicateur du statut androgénique in utero. Après mise au point chez 20 nouveau-nés, la technique de mesure est appliquée dans les six heures postnatales chez 87 nouveau-nés (42 filles, 45 garçons). L'AGD moyenne est environ deux fois plus grande chez les garçons (22 mm) que chez les filles (11 mm), avec peu de chevauchement des distributions de chaque sexe.

Il s'agit ainsi de la première démonstration, dans l'espèce humaine, selon laquelle l'un des aspects (la distance anus-fourchette/scrotum) de la dimension génitale qui reflète la migration des bourrelets labioscrotaux est sexuellement dysmorphique dans l'espèce humaine.

La deuxième étude, issue de l'équipe de Shanna Swan [2], rapporte en 2005 une diminution de l'AGD chez des garçons (2 à 36 mois) exposés aux phtalates avant la naissance. L'analyse des métabolites du phtalate monoester et du diéthyl phtalate (DEP) a été réalisée sur les urines maternelles collectées au cours de la grossesse. Les paramètres cliniques enregistrés chez les garçons, outre les mesures habituelles, concernent les testicules (position et taille), le scrotum (distinct ou non du tissu environnant, taille) et le pénis (longueur, largeur et volume). L'AGD est évaluée par deux types de mesure : du centre de l'anus d'une part à la base antérieure du pénis, dénommée AGD par les auteurs, d'autre part à la base postérieure du scrotum [1] et dénommée ASD (distance anoscrotales). Est aussi utilisé un index anogénital (AGI) normalisé sur le poids : $AGI = AGD/poids$ (mm/kg).

Après ajustement sur l'âge au moment de l'examen clinique, les analyses montrent que les concentrations urinaires de quatre des métabolites du phtalate, le monoéthyl phtalate (MEP), le mono-*n*-butyl phtalate (MBP), le monobenzyl phtalate (MBzP) et le monoisobutyl phtalate (MiBP), sont inversement corrélées à AGD. La comparaison des garçons dont la concentration urinaire maternelle prénatale de MBP est dans le plus haut quartile à ceux dont la

R. Mieuxset (✉)
Centre de stérilité masculine,
CHU, hôpital Paule-de-Viguière,
330, avenue Grande-Bretagne, TSA 70034,
F-31059 Toulouse cedex 09, France
e-mail : mieuxset.r@chu-toulouse.fr

concentration est dans le plus bas quartile montre un odds ratio (OR) pour un AGI plus court qu'attendu de 10,2 (IC 95 % : [2,5–42,2]). Les OR correspondant pour MEP, MBzP et MiBP sont respectivement 4,7, 3,8 et 9,1. Ces résultats montrent ainsi que chez l'homme comme chez les rongeurs, une exposition prénatale aux phtalates à des niveaux environnementaux peut affecter le développement de l'appareil reproducteur, et cela d'une façon globale. En effet, non seulement l'AGD est réduite, mais le degré de descente testiculaire est significativement associé à AGD : la proportion de garçons ayant un ou deux testicules incomplètement descendus est de 20,0, 9,5 et 5,9 % pour les garçons classés comme ayant un index anogénital (AGI) respectivement court, moyen et long. La proportion de garçons ayant un scrotum classé comme petit et/ou « non distinct du tissu environnant » est aussi significativement élevée chez les garçons ayant un AGI court.

Il s'agit ainsi de la première étude à faire état chez l'homme de possibles associations entre cryptorchidie et réduction de l'AGD, et chez les humains exposés avant la naissance aux phtalates d'une réduction de l'AGD.

La troisième étude, publiée en 2007, provient du groupe de Matthew Longnecker [3]. Son objectif est d'évaluer l'hypothèse que l'exposition in utero au 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophényl) éthylène (DDE), principal produit de dégradation du DDT et qui a un effet antiandrogénique, diminue l'AGD chez les garçons nouveau-nés. Cette étude prolonge l'étude préalable [1] dans la même région : les habitants ont été exposés à une utilisation du DDT dans l'agriculture (jusqu'en 1991) et comme moyen de lutte contre la malaria (jusqu'en 2000). Les femmes sont incluses dans la période du post-partum au cours de laquelle un prélèvement sanguin est réalisé pour dosages (DDT, DDE). Au final, l'étude comprend 781 paires mère-enfant. Chez les nouveau-nés, l'AGD est évaluée par trois mesures : du centre de l'anus à la base antérieure du pénis (AGD1), à la base postérieure du pénis (AGD2) et à la base postérieure du scrotum (ASD). Les longueur et largeur du pénis à l'état flaccide sont aussi mesurées. Toutes ces mesures sont faites à deux reprises, en duplicat pour la longueur du pénis (LP), dans les six (80 %) à 34 heures postnatales. Aucune différence n'est apparue dans les valeurs des différents paramètres cliniques entre les groupes établis selon les concentrations de DDT, de DDE ou du ratio DDT/DDE.

Quelle que soit la modélisation utilisée, aucune preuve n'est retrouvée que l'exposition in utero au DDE soit associée à une réduction de l'activité androgénique comme reflétée à la naissance par l'AGD ou la LP, dans les conditions de l'étude. Cette étude est la première à présenter trois types de mesure de l'AGD pour évaluer le périnée dans une population relativement homogène de garçons nouveau-nés.

La quatrième étude, issue du groupe de Laurence Baskin [4], part de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testicu-

laire (SDT) postulant que cryptorchidie, hypospadias, infertilité et cancer du testicule sont en augmentation en raison d'une altération de la santé reproductive par des facteurs de l'environnement parmi lesquels les perturbateurs endocriniens. Compte tenu de l'absence d'études chez l'homme sur les relations entre AGD et hypospadias, et de l'existence d'une unique étude montrant une association entre cryptorchidie et réduction de l'AGD [2], les auteurs comparent les mesures de cette distance réalisées sous anesthésie générale dans trois groupes de garçons en peropératoire pour hypospadias ($n = 47$), cryptorchidie ($n = 32$) et autres ($n = 40$; témoins). L'AGD est évaluée par les mesures de l'ASD [1–3] et de l'AGD [2]. À la différence des précédentes études [1–3], les mesures ne sont pas réalisées au moyen d'un pied à coulisse (ne permettant pas de suivre les contours du scrotum) mais d'une règle chirurgicale souple épousant les tissus mous du périnée. Les valeurs médianes de l'AGD et de l'ASD des enfants hypospades sont significativement plus courtes que celles des témoins, respectivement de 19 et 30 % et, après ajustement sur le poids, que celles des enfants cryptorchides. Les auteurs concluent que les mesures de la longueur périnéale sont plus courtes chez les hypospades ou les cryptorchides que chez les témoins.

Il s'agit ainsi de la première étude qui décrit une association clinique pertinente de l'AGD avec l'hypospadias chez l'homme. Ces résultats préliminaires indiquent qu'hypospadias et cryptorchidie peuvent être associés à une réduction de l'AGD. Le raccourcissement de la longueur périnéale dans ce contexte (hypospadias et cryptorchidie) pourrait être une composante subtile de modifications phénotypiques globales chez des garçons sous-virilisés.

La dernière étude provient du groupe de Ieuan Hughes [5]. L'objectif est de fournir des données sur l'AGD normale chez des enfants de la naissance à l'âge de deux ans, et de déterminer les associations entre AGD et les autres mesures anthropométriques. Les enfants inclus dans ce travail font partie d'une étude prospective longitudinale en cours, mise en place en 2001, dont l'objectif est de caractériser les influences hormonales, génétiques et environnementales sur la croissance infantile et le développement reproductif masculin précoce (Cambridge Baby Growth Study). Les mères sont incluses dans l'étude aux alentours de la 12^e semaine de gestation. L'évaluation du périnée est faite par la mesure de l'AGD au moyen d'un pied à coulisse (Vernier) selon la technique décrite par Salazar-Martinez et al. [1], avec quelques modifications quant à la position de l'enfant. La LP est mesurée du bord inférieur de l'os pubien à l'extrémité du pénis flaccide. L'évaluation d'AGD et de la LP est faite systématiquement par trois mesures successives (moyenne des trois pour les analyses statistiques) à la naissance et aux âges de 3, 12, 18 et 24 mois chez 889 enfants (463 garçons et 426 filles).

À la naissance, les garçons ont une AGD environ deux fois plus grande que les filles (moyenne \pm SD : $19,8 \pm 6,1$ vs $9,1 \pm 2,8$ mm), différence qui persiste dans le même ordre de grandeur par la suite. Dans les deux sexes, AGD augmente rapidement dans les 12 premiers mois de vie, puis se stabilise progressivement à une valeur plateau. Après ajustement dans un modèle de régression linéaire, AGD n'est (positivement) corrélée qu'au poids de naissance chez les garçons, qu'à la longueur à 24 mois chez les filles. Enfin, AGD n'est corrélée à la LP qu'à la naissance ; il existe aussi une corrélation entre la croissance d'AGD de la naissance à trois mois et la croissance du pénis dans la même période.

Cette étude confirme, d'une part, le dysmorphisme sexuel de l'AGD à la naissance et son maintien jusqu'à l'âge de 24 mois. D'autre part, elle rapporte que chez le garçon, l'association d'AGD avec la LP à la naissance, et avec la croissance du pénis dans les trois premiers mois de vie, pourrait refléter respectivement l'effet des androgènes prénataux et le pic postnatal de sécrétion de testostérone ; ces deux mesures cliniques pourraient ainsi constituer un marqueur potentiel de l'action des androgènes.

De la naissance à deux ans, la croissance d'AGD est de 70 % dans les deux sexes. Les auteurs suggèrent que, compte tenu des données de la mesure d'AGD chez des femmes adultes, une croissance complémentaire d'AGD est susceptible de survenir au moment de la puberté, en plus de la croissance des organes génitaux externes. Toutefois, les auteurs notent bien l'absence de données chez l'homme adulte.

Conclusion

L'AGD résulte du développement du tubercule génital, des bourrelets labioscrotaux et de la membrane cloacale, en

respectivement pénis ou clitoris, scrotum ou grandes lèvres, et anus ; AGD est en fait l'une des façons de mesurer la longueur du périnée. Suite aux données animales, AGD a d'abord été évaluée dans des populations de nouveau-nés exposés in utero à des perturbateurs endocriniens [1–3], puis dans le cas d'anomalies congénitales chez le garçon [4]. Finalement, une étude prospective de cohorte a établi les normes de références d'AGD de la naissance à deux ans [5]. En l'espace de dix ans et une demi-douzaine d'études, l'AGD, c'est-à-dire le périnée, est apparue comme un marqueur clinique potentiel de l'action des androgènes prénataux, et peut être du pic postnatal de testostérone, chez le garçon. Bien que le type de mesure le plus approprié de l'AGD ne soit pas encore consensuel [4], le champ périnéal est ouvert à évaluation dans le cadre de la recherche, qu'elle soit environnementale (effet des perturbateurs endocriniens) ou clinique (évolution chez l'homme jusqu'à l'âge adulte).

Références

1. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, et al (2004) Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health* 3:8
2. Longnecker MP, Gladen BC, Cupul-Uicab LA, et al (2007) In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, México. *Am J Epidemiol* 165:1015–22
3. Swan SH, Main KM, Liu F, et al (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113:1056–61
4. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LB (2008) Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep* 9:137–42
5. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, et al (2009) Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect* 117:1786–90