

LE DOSSIER

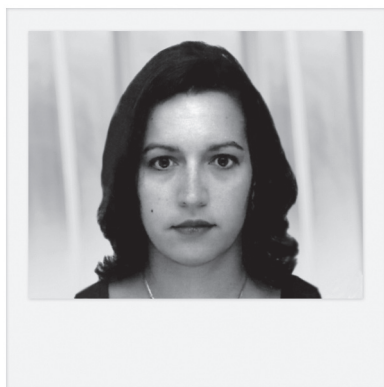
Prise en charge des malformations en maternité

Anomalies du développement sexuel : les erreurs à ne pas faire à la maternité

RÉSUMÉ : La découverte d'une anomalie des organes génitaux sur les échographies anténatales ou lors de l'examen postnatal est une situation rare mais nécessitant une prise en charge urgente et adaptée. Néanmoins, toutes les anomalies des organes génitaux externes ne méritent pas l'appellation d'anomalie du développement sexuel (DSD : *disorders of sex development*). Le diagnostic doit être établi le plus tôt possible devant l'urgence vitale en cas de pathologie surrénalienne.

Parfois, il est nécessaire de différer la déclaration du sexe de l'enfant le temps des explorations complémentaires. Un tel diagnostic impose une prudence verbale dans l'information transmise aux parents en raison des conséquences émotionnelles inévitables.

Une prise en charge pluridisciplinaire avec des praticiens, familiers de ce type de pathologie, est souvent indispensable afin d'éviter les erreurs et le retard diagnostique.



→ F. FRADE^{1,4}, M. PEYCELON^{1,4},
M. HOUANG², C. HYON^{3,4},
J.-P. SIFFROI^{3,4}, G. AUDRY^{1,4}

¹ Service de Chirurgie viscérale
pédiatrique et néonatale,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

² Service d'Explorations
endocriniennes pédiatriques,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

³ Service de Génétique
et d'Embryologie médicales,
Hôpital Armand-Trousseau,
INSERM UMRS 933, PARIS.

⁴ UFR de Médecine
Pierre-et-Marie-Curie,
UPMC Université-Paris 6, PARIS.

De quoi parle-t-on ?

Les différentes anomalies du développement sexuel (DSD) regroupent un ensemble d'atteintes dont le degré de gravité et les conséquences sont variables.

Depuis une conférence de consensus de Chicago en 2006 (*tableau I*), une nouvelle nomenclature permet de différencier principalement [1] :

- les insuffisances de virilisation du garçon (46 XY DSD) dont la forme la plus fréquente est l'hypospadias sévère, mais pouvant aller jusqu'à l'absence totale de virilisation en cas de dysgénése gonadique complète ;
- les excès de virilisation de la fille (46 XX DSD) avec principalement les hyperplasies congénitales des surrénales dont le diagnostic est une urgence en raison du risque de perte de sel ;
- d'autres raretés dont les anomalies de nombre des chromosomes sexuels.

Dispositions légales françaises

La déclaration de naissance est effectuée dans un délai de 3 jours après la naissance, en dehors du dimanche et des jours fériés (Article 55 du code civil). En cas d'impossibilité ou de doute sur la détermination formelle du sexe, cette déclaration doit alors être différée. Le procureur de la République est saisi après sollicitation écrite des parents accompagnée d'un certificat médical afin d'éviter la mention du sexe sur la déclaration initiale. Le prénom choisi devra alors être un prénom mixte. Le sexe sera ensuite complété après les résultats des différents examens complémentaires selon l'orientation qui sera déterminée.

Diagnostic en anténatal

1. Exploration échographique

Une anomalie de développement sexuel est parfois suspectée dès le

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

	DSD avec caryotype 46,XY	DSD avec caryotype 46,XX	
<ul style="list-style-type: none"> • DSD sur la base d'une anomalie numérique des chromosomes sexuels 45,X (syndrome de Turner et variantes) • 47,XXY syndrome de Klinefelter et variantes • 45,X/46,XY et variantes • 46,XX/46,XY et variantes 	Développement (testiculaire) gonadique anormal <ul style="list-style-type: none"> • DG complète • DG partielle • Régression gonadique • DSD ovotesticulaire 	Développement (ovarien) gonadique anormal <ul style="list-style-type: none"> • DSD ovotesticulaire • DSD testiculaire • DG 	
	Perturbation de la synthèse ou de l'activité des androgènes <ul style="list-style-type: none"> • Trouble de la synthèse des androgènes • Activité androgénique perturbée • Anomalie du récepteur de la LH • Perturbation de l'activité de l'AMH ou de son récepteur 	Excès d'androgènes <ul style="list-style-type: none"> • Au niveau fœtal (p. ex. HCC) • Au niveau fœto-placentaire (p. ex. déficit en aromatase) • Au niveau maternel (p. ex. tumeur ovarienne/surrénalienne maternelle) 	
	Autre (extrophie cloacale, hypospadias grave, etc.)	Autre (extrophie cloacale, atésie vaginale, hypospadias grave, etc.)	

TABLEAU I : Classification des anomalies du développement sexuel selon la conférence de consensus, 2006 [1].

deuxième trimestre, voire plus tôt. L'échographiste est interpellé le plus souvent par un aspect des organes génitaux externes ne correspondant ni à l'aspect allongé et droit du pénis ni à celui, plus réduit et courbe, du clitoris [2]. La description précise du bourgeon et des bourrelets génitaux ainsi que la présence de gonades est importante pour orienter le diagnostic.

La morphologie globale du fœtus recherche les anomalies des autres organes (cœur, face, reins, surrénales) et évalue la croissance fœtale. Il permet parfois de visualiser la présence d'un utérus ou l'existence d'une anomalie rétrovésicale (cavité müllérienne) [3], d'identifier la filière digestive terminale et sacrée (cloaque, malformation anorectale).

2. Explorations biologiques en anténatal

• Caryotype et biologie moléculaire

En cas de ponction de liquide amniotique, certaines mutations et gènes peuvent être étudiés de manière précoce. Le caryotype est le premier examen à pratiquer après accord parental. Il peut être précédé d'une recherche du gène *SRY* dans le sang circulant de la mère [4], recherche qui, si elle est

positive, signera le fait que la formule chromosomique fœtale est de type XY. Néanmoins, certaines anomalies de structure du chromosome Y peuvent être responsables de DSD chez le garçon en entraînant une instabilité mitotique du chromosome, sa perte dans certaines cellules et la constitution d'une mosaïque 45,X/46,XY.

En cas de doute sur la structure de certains chromosomes, une étude en hybridation *in situ* fluorescente (FISH) sera faite. Certaines anomalies des autosomes donnent des troubles de la détermination sexuelle, en particulier lorsqu'ils sont porteurs de gènes déterminant la différenciation sexuelle [5]. Enfin, si le caryotype fœtal standard est normal, l'indication d'une étude chromosomique sur puce ADN (*CGH-array*) pourra être discutée.

• Bilan endocrinien

Le bilan hormonal est orienté en fonction du génotype. Plusieurs stéroïdes sont dosés dans le liquide amniotique : 17-OH progestérone, delta-4-androstènedione et testostérone.

• Information des parents

Il est important de proposer aux parents une consultation pluridisciplinaire

avec les spécialistes qui prendront en charge l'enfant après la naissance, en pratique l'endocrinologue et le chirurgien pédiatre. L'information doit être prudente et adaptée à la compréhension des parents. Il est important d'insister sur l'importance des explorations post-natales dès la naissance.

Prise en charge à la naissance

Elle doit être considérée comme une urgence néonatale. La description des anomalies doit être la plus précise possible. De même, il est primordial de veiller à utiliser un vocabulaire neutre, adapté à la situation, surtout en présence des parents. On parlera plus volontiers du bébé, des gonades, des bourrelets et bourgeons génitaux, que de testicules ou ovaires scrotum, lèvres, clitoris, ou pénis qui sont plus orientés.

L'arbre généalogique de la famille doit être associé à la description clinique en précisant les antécédents d'ectopie testiculaire, d'hypospadias et de stérilité.

1. Examen clinique des OGE

Le premier geste doit rechercher par la palpation la présence de gonades au niveau des bourrelets génitaux ou au niveau inguinal. On précisera l'aspect

du bourgeon génital (taille, coudure, position) ainsi que le nombre d'orifices présents au niveau de la filière génitale (méat urétral, vagin, anus). Ces éléments doivent être précisés par des schémas ou des photos. L'examen clinique doit être complet. Il précise l'existence d'éventuelles malformations associées ou l'existence d'une dysmorphie permettant, dans certains cas, d'orienter le diagnostic.

>>> En cas de palpation de gonades dans les bourrelets génitaux, il s'agit *a priori* plutôt d'une insuffisance de virilisation pouvant entrer dans le cadre des 46 XY DSD.

>>> En cas de gonades non palpables, l'urgence est à la recherche d'une hyperplasie des surrénales dans le cadre des 46 XX DSD [6]. Il est important de préciser que la découverte d'un hypospade distal isolé à la naissance, le plus souvent idiopathique, ne doit pas conduire à des explorations de type DSD.

2. Explorations biologiques en postnatal

• Bilan endocrinien

Devant les conséquences possibles pour la déclaration du sexe de l'enfant, ce bilan est une urgence médicale et doit être pratiqué à J1 de vie. Ces examens permettent d'évaluer l'activité de l'axe gonadotrope [7]. Les dosages à effectuer sont : glycémie, 17-OH progestérone, testostérone, delta-4-androstènedione, LH, FSH, AMH, ACTH plutôt que le cortisol qui ne cycle pas chez le nouveau-né.

À J6-J7, il faut surveiller la bonne prise de poids du bébé, son ionogramme et son taux de rénine pour éliminer un déficit minéralocorticoïde (perte de sel urinaire). Les résultats de ces examens, obtenus en 24 à 48 h pour la plupart, permettent ensuite d'orienter le diagnostic.

• Étude génétique

L'étude génétique reste l'étape primordiale à la détermination du sexe [5]. Ces examens sont à réaliser après accord parental. Si le caryotype n'a pas été réalisé en prénatal, il le sera à ce moment, avec les mêmes exigences que ce qui aurait pu être demandé avant la naissance, notamment dans l'emploi de techniques complémentaires (FISH, CGH-array). En cas d'étude anténatale, les résultats du caryotype et de l'étude des gènes pouvant être impliqués dans les DSD seront interprétés avec les données biologiques et phénotypiques de l'enfant [8].

3. Examens morphologiques

>>> L'échographie reste l'examen le plus simple. Elle permet la recherche d'un utérus ou d'une cavité rétrovésicale pouvant correspondre à un reliquat müllérien. Les autres organes sont étudiés à la recherche d'une malformation associée particulièrement à une uropathie malformative ou une augmentation de la taille des surrénales.

>>> L'imagerie par résonance magnétique avec clichés permictionnels peut aussi être utile dans certains cas pour repérer les organes génitaux internes.

>>> L'urétrocystographie rétrograde pourra être réalisée ultérieurement.

>>> La cœlioscopie peut être parfois utile à la description des structures internes, mais exceptionnelle en période néonatale.

La chirurgie réparatrice

La réparation chirurgicale sera envisagée au cas par cas en fonction de l'anatomie locale, de l'étiologie et de l'évolution prévisible [9]. Il faut savoir rester prudent et ne pas promettre une reconstruction stricte des organes

génitaux externe à l'aspect considéré comme "normal". L'information des parents doit être effectuée par un chirurgien expérimenté dans le domaine qui établira avec la famille le programme thérapeutique avec une reconstruction, si nécessaire, entre 9 et 18 mois.

1. La génitoplastie féminisante

La plupart du temps, il s'agit d'une hyperplasie congénitale des surrénales chez les filles virilisées (46,XX DSD). Les principes de la réparation chirurgicale comportent une vaginoplastie permettant une ouverture du sinus urogénital pour l'évacuation ultérieure des menstruations et les rapports sexuels. Une réduction du bourgeon génital est plus rarement effectuée. Une plastie labiale autour de l'orifice vaginal vise à reconstruire à la fois les petites et grandes lèvres (**fig. 1**). Les résultats sont souvent satisfaisants,



FIG. 1 : De haut en bas, aspect pré et postopératoire à moyen et long terme d'une fille avec hyperplasie congénitale des surrénales.

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

mais nécessitent un contrôle en période pubertaire et parfois un recours à une correction ultérieure [10].

2. La génitoplastie masculinisante

Dans la prise en charge de l'hypospadias, le but de la chirurgie est de redresser la verge et de reconstruire l'urètre (fig. 2). Il faut bien différencier :

– les hypospades distaux idiopathiques pour lesquels la reconstruction est un geste de pratique courante, bien que

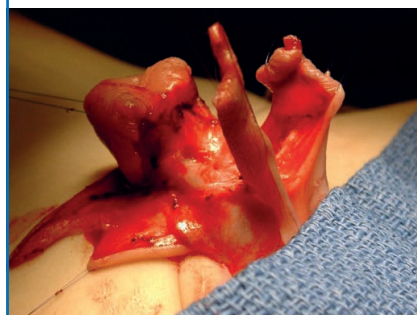


FIG. 2 : De haut en bas, aspect pré, per et postopératoire d'un garçon avec hypospadias proximal.

délicat. Ce diagnostic, s'il est isolé, ne doit pas conduire à un bilan hormonal [11] ;

– les hypospades proximaux, plus problématiques, sont souvent idiopathiques [12]. Le bilan dès la naissance peut parfois déceler une anomalie génétique ou hormonale ;

– les étapes de reconstruction peuvent s'effectuer en un ou plusieurs temps chirurgicaux en fonction de la sévérité de l'atteinte [13]. Ces indications doivent être portées par les chirurgiens et endocrinologues qui prendront en charge l'enfant. Il est parfois nécessaire d'utiliser une androgénothérapie durant les premiers mois de vie pour améliorer la trophicité de la verge. Le prépuce étant souvent indispensable à une reconstruction, il faut informer les familles qu'une circoncision ne doit pas être pratiquée avant la chirurgie réparatrice.

Conclusion

La constatation d'une DSD à la naissance doit être considérée comme une urgence néonatale. La prise en charge doit être pluridisciplinaire et guidée par des praticiens habitués à ces diagnostics. Il ne faut pas hésiter à prendre contact par téléphone avec les centres experts. Il peut être utile de transférer l'enfant pour quelques heures le temps de la réalisation du bilan biologique qui ne doit pas être retardé. La reconstruction sera effectuée ultérieurement par des praticiens expérimentés.

Bibliographie

1. LEE PA, HOUK CP, AHMED SF *et al.* Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*, 2006;118:e488-e500.

2. PINETTE MG, WAX JR, BLACKSTONE J *et al.* Normal growth and development of fetal external genitalia demonstrated by sonography. *J Clin Ultrasound JCU*, 2003; 31:465-472.
3. RICCABONA M, AVNI FE, BLICKMAN JG *et al.* Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol*, 2008;38:138-145.
4. KOLIALEXI A, TOUNTA G, APOSTOLOU P *et al.* Early non-invasive detection of fetal Y chromosome sequences in maternal plasma using multiplex PCR. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012;161:34-37.
5. ARBOLEDA VA, SANDBERG DE, VILAIN E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol*, 2014;10:603-615.
6. BOUVATTIER C, CHATELAIN P. Congenital adrenal hyperplasia. *Rev Prat*, 2008;58:990-994.
7. HUGHES IA, MOREL Y, MCELREAVEY K *et al.* Biological assessment of abnormal genitalia. *J Pediatr Urol*, 2012;8:592-596.
8. MARTINERIE L, MOREL Y, GAY C-L *et al.* Impaired puberty, fertility, and final stature in 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*, 2012;166:687-694.
9. SPRINGER A, BASKIN LS. Timing of hypospadias repair in patients with disorders of sex development. *Endocr Dev*, 2014;27:197-202.
10. WILLHINGANZ-LAWSON KH, ISHARWAL S, LEWIS JM *et al.* Secondary vaginoplasty for disorders for sexual differentiation: is there a right time? Challenges with compliance and follow-up at a multidisciplinary center. *J Pediatr Urol*, 2013;9:627-632.
11. BOUVATTIER C. How and when to evaluate hypospadias? *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*, 2013;20:S5-S10.
12. VAN DER ZANDEN LFM, VAN ROOIJ IA, FEITZ WFJ *et al.* Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update*, 2012;18:260-283.
13. CASTAGNETTI M, EL-GHONEIMI A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *J Urol*, 2010;184:1469-1474.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.