



CRMR développement génital



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Insensibilités aux androgènes

**Centre de référence du développement génital:
du fœtus à l'adulte**

Date 21/12/2017

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	5
2	OBJECTIFS ET METHODES DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	6
2.1	OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS.....	6
2.2	METHODES DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	6
3	DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE.....	6
3.1	OBJECTIFS.....	6
3.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES.....	7
3.3	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ SUSPICION DU DIAGNOSTIC.....	7
3.4	CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC/DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	8
3.5	EVALUATION DE LA MALADIE ET DU PRONOSTIC	9
3.5.1	<i>Evaluation clinique et paraclinique.....</i>	<i>9</i>
3.5.2	<i>Le risque tumoral.....</i>	<i>10</i>
3.5.3	<i>Les dysphories de genre.....</i>	<i>11</i>
3.6	ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT.....	11
3.7	CONSEIL GENETIQUE.....	11
4	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	11
4.1	OBJECTIFS.....	11
4.2	PROFESSIONNELS ET STRUCTURES IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) 12	
4.3	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	12
4.3.1	<i>La chirurgie.....</i>	<i>12</i>
4.3.2	<i>Le traitement médical.....</i>	<i>14</i>
4.3.3	<i>La prise en charge gynécologique à partir de la puberté des ICA et IPA filles.....</i>	<i>15</i>
4.3.4	<i>La prise en charge urologique adulte des IPA de sexe masculin 15</i>	
4.4	ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE	15
4.4.1	<i>Importance d'un accompagnement précoce</i>	<i>15</i>
4.4.2	<i>Modalités de cet accompagnement</i>	<i>15</i>
5	SUIVI A LONG TERME	16
5.1	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS	17
5.2	AUTRE	17
5.3	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	18
5.4	EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	19
6	CAS PARTICULIERS	20
6.1	LE CHOIX DE SEXE	20
6.2	LE DIAGNOSTIC PRENATAL D'IPA ET ICA	20
6.3	PROCREATION	21

Annexes

- Annexe 1.** Liste des participants
- Annexe 2.** Organigramme des centres de référence et des centres de compétence des Maladies Rares du Développement Génital
- Annexe 3.** Stades de Quigley
- Annexe 4.** Tableau récapitulatif du suivi des patients IPA et ICA de la naissance à l'âge adulte.
- Annexe 5.** Annonce diagnostique du Syndrome d'Insensibilité aux Androgènes
- Annexe 6.** Indications pour lesquelles un avis de la RCP Nationale est recommandé
- Annexe 7.** Education Thérapeutique relative à la procédure de dilatation vaginale
- Annexe 8.** Formulations d'estradiol disponibles en France, voie d'administration et posologies.
- Annexe 9.** Types et doses des médicaments à action androgénique pouvant être utilisés dans le traitement des patients IPA de sexe masculin

Références bibliographiques

Liste des abréviations

AMH	anti-mullerian hormone
AR	récepteur des androgènes
DBD	domaine de liaison à l'ADN
DHT	dihydrotestostérone
DMO	densité minérale osseuse
EMS	score de masculinisation des organes génitaux externes
FISH	fluorescence in situ hybridization
FSH	follicle stimulating hormone
GPA	gestation pour autrui
GCNIS	germ cell neoplasia <i>in situ</i>
ICA	insensibilité complète aux androgènes
ICSI	injection intracytoplasmique de sperme
IM	intramusculaire
IOP	insuffisance ovarienne prématurée
IPA	insensibilité partielle aux androgènes
LBD	domaine de liaison au ligand
LH	luteinizing hormone
MAIS	mild androgen insensitivity syndrome
NGS	next generation sequencing
SRY	sex determining region on Y
THS	traitement hormonal substitutif

Synthèse à destination du médecin traitant

Les insensibilités aux androgènes sont des maladies génétiques rares, caractérisées par un défaut de sensibilité plus ou moins complet des tissus à la testostérone responsable d'un spectre d'expression clinique allant d'un défaut plus ou moins complet de masculinisation à un tableau d'infertilité isolé chez un individu 46,XY. Cette insensibilité aux androgènes partielle (IPA) ou complète (ICA) est liée à un défaut de fonction du récepteur aux androgènes.

L'IPA est le plus souvent diagnostiquée chez un nouveau-né présentant un développement génital masculin atypique (hypospade, testicules non descendus, micropénis), plus rarement un micropénis isolé. Il peut être évoqué au cours de l'exploration d'une gynécomastie persistante chez un adolescent ou un adulte jeune, de troubles de la fertilité chez un homme adulte mais aussi à l'occasion d'une virilisation pubertaire chez une jeune fille.

Le diagnostic d'ICA est le plus souvent évoqué chez une fillette présentant une hernie « de l'ovaire », ou chez une adolescente ou une jeune femme qui présente une aménorrhée primaire avec un développement mammaire normal et une absence d'utérus.

Biologiquement, les patients ont une testostérone et une LH élevées.

Le diagnostic est confirmé par le caryotype 46, XY et l'analyse génétique du gène du récepteur aux androgènes.

Du fait des multiples enjeux au cours de l'évolution, les patients doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire et régulière, dans un centre de référence, associant pédiatres, endocrinologues, chirurgiens pédiatres et d'adultes, gynécologues et chirurgiens urologues, généticiens, biologistes, psychiatres et psychologues.

La chirurgie génitale des enfants atteints d'IPA et élevés dans le sexe masculin est difficile, son timing est très discuté et fait l'objet de RCP. Les adolescents et adultes présentant une IPA et élevés dans le sexe masculin sont traités par les androgènes en cas de micropénis, traitement adapté à l'âge et à la réponse clinique.

Chez l'adulte porteuse d'ICA ou les femmes IPA, le traitement consiste en la substitution hormonale lorsque la gonadectomie a été réalisée, essentiellement basée sur les estrogènes. Les auto-dilatations vaginales sont proposées en première intention pour l'agrandissement vaginal avec un recours à la chirurgie en cas d'échec. Cette prise en charge est associée à un accompagnement psychologique pour permettre une sexualité de qualité.

Texte du PNDP

1 Introduction

L'insensibilité aux androgènes regroupe des maladies rares caractérisées par des défauts de développement de l'appareil génital, variables en fonction du degré d'insensibilité des organes génitaux aux androgènes.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à l'X qui n'atteint que les individus 46, XY et qui est causée par des anomalies moléculaires du gène du récepteur des androgènes.

L'insensibilité partielle aux androgènes est le plus souvent diagnostiquée chez un nouveau-né présentant un développement génital atypique (hypospade, cryptorchidie, micropénis, phénotype très féminin avec hypertrophie clitoridienne). Le diagnostic sera évoqué plus rarement devant un micropénis isolé, une gynécomastie isolée, une virilisation pubertaire chez une jeune fille ou des troubles de la fertilité chez l'homme. Le diagnostic d'insensibilité complète aux androgènes est parfois évoqué devant une hernie inguinale chez un nouveau-né de sexe féminin et de caryotype 46,XY, mais le plus souvent chez une adolescente ou une jeune femme qui présente une

aménorrhée primaire avec un développement mammaire normal, une pilosité peu développée, une absence d'utérus et un caryotype 46,XY.

2 Objectifs et méthodes du protocole national de diagnostic et de soins

2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins optimaux actuels pour les patients atteints d'ICA et IPA. Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Il peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin du centre de référence (Annexe 1) notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques ou complications, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence des patients atteints d'ICA et IPA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

2.2 Méthodes du protocole national de diagnostic et de soins

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

La bibliographie a été réalisée à partir des mots clés suivants : androgen insensitivity (mot Mesh), partial androgen insensitivity (mot Mesh), complete androgen insensitivity (mot Mesh), androgen receptor (mot Mesh) La recherche a été faite sur PubMed sur tous les articles depuis 1995, incluant des études réalisées chez des humains, en anglais et en français y compris les cases reports.

Après analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaires. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un comité d'experts pour relecture (Annexe 2). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaires.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Les objectifs sont multiples et différents chez l'enfant et chez l'adulte.

Chez l'enfant, les objectifs sont de faire le diagnostic d'IPA chez un nourrisson présentant un développement génital atypique (hypospade +/- cryptorchidie, micropénis, phénotype féminin avec hypertrophie clitoridienne). L'évaluation anatomique, faite par le pédiatre ou le chirurgien expert orientera les options ultérieures de prise en charge (choix de sexe, traitement médical et chirurgical).

L'annonce du diagnostic doit être réalisée le plus souvent possible avec l'aide d'un psychiatre ou d'un psychologue habitué aux atypies des organes génitaux et à leurs conséquences.

En cas de choix de sexe masculin, après décision concernant une possible prise en charge chirurgicale, le suivi au long cours évalue le cas échéant le résultat chirurgical, puis à la puberté, la nécessité éventuelle d'un traitement hormonal et de la préservation de la fertilité.

En cas de choix de sexe féminin, le suivi au long cours évalue à la puberté, l'efficacité du traitement de substitution hormonale sur le bien-être et la sexualité, les paramètres métaboliques et de santé osseuse. L'indication de la gonadectomie est discutée en période péri-pubertaire.

Chez l'adolescente et la jeune femme adulte, l'objectif est de faire le diagnostic d'une ICA ou d'une IPA de phénotype féminin, au cours d'une aménorrhée primaire avec un développement mammaire normal, une pilosité peu développée et l'absence d'utérus. Le diagnostic sera confirmé par le caryotype et l'analyse génétique du récepteur aux androgènes.

L'objectif ultérieur est de faire une évaluation des modifications anatomiques par un examen gynécologique réalisé par un praticien compétent pour orienter les options ultérieures de prise en charge.

L'annonce du diagnostic mais aussi celle de l'éventualité d'une gonadectomie, devront être réalisées le plus souvent possible avec l'aide d'un psychiatre ou d'un psychologue habitué aux variations du développement génital et à leurs conséquences.

Lorsque la gonadectomie a été réalisée, le suivi au long cours consiste à évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement de substitution hormonale sur le bien-être et la sexualité, les paramètres métaboliques et de santé osseuse. La surveillance mammaire est équivalente à celle d'une femme ayant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Dans le cas où la gonadectomie n'est pas réalisée, compte tenu du risque tumoral, une surveillance attentive de l'évolution morphologique des gonades est impérative.

Dans tous les cas, il est nécessaire d'instaurer une prise en charge pluridisciplinaire.

3.2 Professionnels impliqués

- Pédiatres endocrinologues
- Chirurgiens pédiatres
- Endocrinologues adultes
- Gynécologues
- Chirurgiens adultes
- Radiologues
- Généticiens
- Biologistes
- Psychologues, pédopsychiatres et psychiatres

3.3 Circonstances de découverte/ suspicion du diagnostic

La pathologie peut avoir des présentations cliniques variables, les points d'appel sont différents selon le degré de sensibilité des organes génitaux externes aux androgènes, et chez l'enfant et l'adulte.

En période néonatale et chez le nourrisson

- le diagnostic d'ICA est évoqué chez une petite fille présentant une hernie inguinale uni ou bilatérale au niveau d'une grande lèvre. Il est conseillé de réaliser systématiquement une recherche de Sex Determining Region on Y (SRY) par PCR ou FISH chez une petite fille présentant une hernie inguinale bilatérale avant de l'opérer.
- le diagnostic d'IPA est évoqué chez tout nouveau-né présentant des organes génitaux externes atypiques avec ou sans gonades palpables à la naissance.

Chez l'adolescent, le diagnostic d'IPA est évoqué chez un garçon opéré d'un hypospade devant l'apparition d'une gynécomastie et une verge de petite taille ou micropénis. A côté de ces présentations cliniques typiques, une insensibilité partielle aux androgènes peut se révéler par une gynécomastie pubertaire persistante isolée et plus rarement par un micropénis isolé.

Chez une adolescente ou une jeune adulte, le diagnostic d'ICA est évoqué devant une aménorrhée primaire avec un développement mammaire normal. La taille est normale voire élevée par rapport aux femmes de la famille. Le test aux progestatifs s'il est réalisé est négatif. A l'examen gynécologique, la pilosité pubienne est peu développée au niveau du pubis et absente au niveau des lèvres. Le clitoris est visible mais de petite taille et de morphologie normale. Il existe au minimum une cupule vaginale. Les gonades se situent le plus souvent en intra-abdominal (2/3 des cas environ) et ne sont donc pas palpables; dans les autres cas, elles peuvent être palpées sur le trajet des orifices inguinaux jusqu'aux lèvres.

L'absence d'utérus et la présence de testicules intra-abdominaux ou intra-inguinaux seront confirmées par l'échographie voire l'IRM lorsque l'échographie est insuffisante.

L'exploration hormonale est très évocatrice et va d'emblée orienter le diagnostic en mettant en évidence un taux très élevé de testostérone (dans les normes ou supérieur à la norme pour un homme) et un taux d'estradiol normal. Le taux de LH est élevé, souvent supérieur au taux de FSH qui lui peut être normal ou bas.

Rarement, le diagnostic d'IPA est porté devant une hypertrophie clitoridienne apparue chez une fille ou une jeune fille avec une aménorrhée primaire.

Chez l'adulte de sexe masculin, le diagnostic d'IPA est évoqué chez un homme opéré d'un hypospade présentant un micropénis et/ou une gynécomastie, plus rarement chez un homme exploré pour des troubles de la fonction sexuelle et/ou une infertilité sécrétoire (azoospermie non obstructive).

A tout âge, le diagnostic peut être fait lors d'une enquête familiale après la découverte du cas index dans la famille (le plus souvent chez un enfant apparenté au 1^{er} ou 2nd degré).

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic d'ICA est évoqué devant une patiente 46, XY de phénotype féminin, la présence éventuelle de hernies inguinales contenant les testicules, des concentrations de testostérone et de LH normales ou élevées (au moment de la mini puberté et après la puberté) et une AMH élevée pour une fille (témoin de la présence de tissu testiculaire). Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont éliminés par les dosages de testostérone et d'AMH à la naissance, de testostérone et de LH à l'adolescence et à l'âge adulte.

Le diagnostic d'IPA est évoqué devant un patient 46,XY aux organes génitaux atypiques, des concentrations de testostérone et LH normales ou élevées (au moment de la mini puberté et après la puberté) et une AMH normale ou élevée.

Le diagnostic d'insensibilité aux androgènes est confirmé par l'analyse du gène du récepteur des androgènes situé sur le chromosome X.

Le récepteur des androgènes (AR) est composé d'un domaine de liaison au ligand (LBD) carboxyterminal, d'un domaine de liaison à l'ADN (DBD) et d'un domaine de régulation. En présence d'androgènes (testostérone ou dihydrotestostérone (DHT)), il agit sous forme d'homodimère après translocation du cytoplasme vers le noyau cellulaire en se fixant sur des séquences consensus de l'ADN à proximité des promoteurs des gènes cibles. Ce dimère recrute de nombreux co-régulateurs. Le gène AR est le seul gène connu pour provoquer le syndrome d'insensibilité aux androgènes. Les patients présentant une ICA ont un récepteur dont l'activité est nulle. Les patients présentant une IPA ont un récepteur avec une activité résiduelle qui permet une action des androgènes.

L'étude en génétique moléculaire du gène *AR* identifie l'anomalie présente chez le patient. En France, l'approche diagnostique en génétique moléculaire la plus pertinente devant une atypie des organes génitaux chez l'enfant est l'approche par séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes comprenant les gènes impliqués dans les variations de la différenciation sexuelle incluant le gène *AR*.

Il existe de très nombreuses mutations du gène de *AR* décrites dans la littérature. La plupart des mutations sont des mutations faux sens (changements ponctuels d'acide aminé). Les mutations tronquantes (mutations stop ou entraînant un décalage du cadre de lecture et un codon stop prématuré) sont à l'origine des phénotypes les plus sévères d'ICA ou plus rarement d'IPA. Il existe des cas de mosaïque plus difficile à détecter. Il existe une base de données canadienne des mutations de *AR* qui rapporte pour chaque mutation décrite les phénotypes cliniques associés (*androgendb.mcgill.ca*).

3.5 Evaluation de la maladie et du pronostic

3.5.1 Evaluation clinique et paraclinique

Chez l'enfant

Examen clinique à la naissance devant des organes génitaux atypiques

Le phénotype des patients porteurs d'IPA varie considérablement en fonction de l'activité résiduelle du récepteur des androgènes. Il peut être coté de 1 à 7 (classification de Quigley) d'un phénotype masculin normal à un phénotype féminin normal ou par le 'score de masculinisation des organes génitaux externes' (EMS) quantifié de 0 à 12. La mesure de la distance ano-génitale est un marqueur de masculinisation (Annexe 3). La croissance staturo pondérale doit être surveillée.

Biologie

Le caryotype est 46,XY ou la recherche de *SRY* est positive par FISH. Chez le nouveau-né, le bilan sanguin devra être prélevé avant la 36^{ème} heure de vie pour interpréter le taux de testostérone. Des valeurs normales ou élevées de testostérone et d'AMH orienteront vers le diagnostic d'IPA. La LH est normale ou élevée après J15. L'évaluation des stéroïdes par spectrométrie de masse représente le gold standard mais n'est pas accessible dans tous les centres. La recherche de mutation du gène *AR* en Sanger ou NGS doit être réalisée. Elle confirme le diagnostic. La confirmation d'une mutation du gène *AR* impose un conseil génétique.

Imagerie

L'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne précisent la présence ou non de dérivés Müllériens. Le niveau de confluence uréthro-vaginal peut être précisé par des techniques plus invasives (cystographie) ou pendant une intervention (endoscopie).

Chez l'adolescente et la jeune adulte

Examen clinique chez l'adolescente et la jeune adulte présentant une ICA L'examen clinique doit comprendre un examen gynécologique réalisé par un praticien expérimenté pour évaluer les modifications anatomiques, informer et orienter les options thérapeutiques. Les gonades se situent le plus souvent en intra-abdominal (2/3 des cas environ) et ne sont donc pas palpables ; dans les autres cas, elles peuvent être palpées sur le trajet des orifices inguinaux jusqu'aux lèvres. Il existe au minimum une cupule vaginale. La longueur vaginale est réduite (en moyenne de 3 à 5 cm) mais peut être normale (7 cm et au-delà).

Biologie

Le caryotype est 46,XY.

L'exploration hormonale est très évocatrice avec un taux très élevé de testostérone (dans les normes ou supérieur à la norme pour un homme), un taux d'estradiol normal et un taux de LH élevé, souvent supérieur au taux de FSH qui peut être normal ou bas.

Imagerie

L'absence d'utérus est confirmée par l'échographie pelvienne voire l'IRM pelvienne. Il n'y a pas de place pour le scanner dans le diagnostic d'ICA si l'échographie est non contributive et l'IRM disponible.

Chez l'adolescent et le jeune adulte

Chez l'adulte de sexe masculin, porteur d'une IPA mais né sans anomalies des organes génitaux externes, l'exploration d'une infertilité peut révéler une azoospermie. Une anomalie isolée de la spermatogénèse (oligozoospermie) est possible également dans des formes très partielles dites « mild » (MAIS).

Le bilan hormonal montre un taux de testostérone le plus souvent supérieur à la normale avec un taux de LH élevé, un taux de FSH dans les valeurs normales pour l'âge.

L'ensemble des étapes du suivi des patientes IPA et ICA de la naissance à l'âge adulte est présenté en annexe 4.

3.5.2 Le risque tumoral

Du fait de la localisation intra-abdominale ou inguinale des gonades, il existe un risque de transformation tumorale des testicules. Dans la plupart des cas il s'agit de néoplasies non invasives, in situ (GCNIS), n'aboutissant à des tumeurs invasives de type séminomateuses que dans une faible proportion.

Selon les données dont on dispose, le risque d'évolution tumorale des gonades au cours de l'ICA est faible mais les séries sont limitées et comportent peu de patientes adultes. La fréquence des tumeurs germinales au cours des gonadectomies prophylactiques avant la puberté serait inférieure à 1%. Elle serait de 5 à 14% si l'on collige les données historiques des gonadectomies réalisées chez des patientes adultes. L'ablation prophylactique des gonades et l'âge auquel elle doit être réalisée font actuellement débat. Les principales raisons rapportées par les patientes sont le refus de la chirurgie, le souhait de ne pas avoir à prendre de traitement substitutif mais aussi l'impact psychologique de l'intervention. L'attitude préconisée est de réaliser la gonadectomie prophylactique après la puberté, permettant ainsi un développement pubertaire spontané optimal et la possibilité d'associer l'adolescente à la décision.

En dépit d'un risque faible de transformation tumorale, la famille peut souhaiter que l'intervention soit réalisée avant la puberté. Dans ce cas, il est souhaitable de discuter avec la famille de l'intérêt d'attendre la puberté et d'obtenir la participation de l'adolescente à la décision. Quand le geste est envisagé néanmoins, sa réalisation doit être discutée en RCP.

Compte tenu de l'absence de données fiables sur le risque tumoral, la possibilité de ne pas faire de gonadectomie sous réserve d'une surveillance très attentive, peut être proposée. La patiente est informée de la nécessité de s'astreindre à une surveillance par imagerie des gonades malgré l'absence de marqueur précis de transformation maligne. Il n'existe pas à ce jour de recommandation particulière pour la surveillance morphologique des gonades qui peut être réalisée par échographie et/ou par IRM.

Selon la localisation des gonades, l'intervention chirurgicale se fera par coelioscopie ou par incision dans l'aîne. Une prise en charge en ambulatoire est en général possible.

La patiente ou sa famille peuvent poser la question ou exprimer le souhait de cryoconserver du tissu germinal au cours de la gonadectomie. Cette cryoconservation est techniquement possible mais son intérêt est discutable (voir chapitre 5.3). Sa réalisation mérite d'être discutée en RCP et la position de la RCP exposée à la patiente ou sa famille.

Chez les patients IPA, le risque tumoral est faible mais plus élevé qu'en cas d'ICA. La gonadectomie est indiquée chez les filles afin d'éviter la virilisation pubertaire. Chez les garçons, si les testicules sont intrascrotaux, le risque est faible. Il est plus élevé en cas de cryptorchidie et nécessite alors une surveillance (dont les modalités sont mal connues) à partir de la puberté.

3.5.3 Les dysphories de genre

La fréquence des dysphories de genre est peu élevée chez les personnes porteuses d'IPA. Il est possible que les questions actuelles sur l'âge de la chirurgie de l'hypospade, de la vaginoplastie, ou de la gonadectomie, favorisent les demandes de réorientations secondaires alors qu'aujourd'hui cette réorientation est très rare au cours de l'IPA.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique est faite idéalement lors d'un entretien dédié par un spécialiste expert de la maladie appartenant au centre de référence en présence du patient et de ses parents si ce dernier est mineur ou seul s'il est adulte. Le patient recevra des explications sur la prise en charge et l'évolution de la pathologie (Annexe 5).

Toute situation de diagnostic prénatal entraîne chez les parents une situation extrêmement anxiogène. L'annonce du diagnostic d'ICA ou d'IPA devra être faite en présence de l'équipe pluridisciplinaire qui s'occupera de l'enfant après sa naissance. Cela permettra d'expliquer à la famille, les différents étapes de la prise en charge de leur enfant, en particulier le choix du sexe d'orientation et l'éventuelle prise en charge chirurgicale.

3.7 Conseil génétique

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes est un syndrome génétique à transmission récessive liée à l'X. Ceci implique que les patients présentant une IPA ou une ICA ont toujours un caryotype 46,XY et que les mères, ayant un caryotype 46,XX, peuvent être conductrices. La notion d'une histoire familiale avec une transmission liée à l'X renforce la possibilité de ce diagnostic. Néanmoins 30% des mutations peuvent être *de novo* soit par une mutation germinale de la mère soit par un mosaïcisme somatique du cas index. Le risque de récurrence dans la fratrie est alors faible et lié au risque de mosaïque germinale chez la mère (c'est à dire que la mutation n'est pas retrouvée dans le sang de la mère mais est présente dans ses cellules germinales uniquement). Ce risque résiduel lorsque la mutation n'a pas été retrouvée chez la mère est évalué à environ 1%. Le conseil génétique est indispensable pour les individus ayant une IPA ou une ICA ou les membres de la famille présentant un risque de transmettre l'anomalie.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Chez l'enfant ICA

Aucun traitement n'est nécessaire. La croissance staturo-pondérale, l'examen clinique des gonades, et l'évaluation identitaire de l'enfant seront organisés dans un cadre souple et non anxiogène.

Chez l'enfant IPA

L'évaluation clinique et les possibilités chirurgicales seront évaluées. Tant que l'enfant ne peut pas participer à la décision thérapeutique, aucune action médicale ou chirurgicale potentiellement irréversible ne doit être pratiquée. La croissance staturopondérale, l'examen clinique des organes génitaux et l'évaluation identitaire de l'enfant seront organisés dans un cadre souple et non anxiogène.

Cette stratégie thérapeutique sera proposée dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire avec la possibilité d'un accompagnement psychologique de l'enfant et des parents. Dans tous les cas, un suivi jusqu'à la puberté puis à l'âge adulte doit être envisagé.

Chez l'adolescente et l'adulte ICA

La prise en charge thérapeutique comprend le traitement de l'hypoplasie vaginale pour permettre une sexualité satisfaisante et la gonadectomie prophylactique visant à prévenir le risque de transformation maligne des testicules. Cette stratégie thérapeutique sera proposée dans le cadre

d'une prise en charge pluridisciplinaire avec la possibilité d'un accompagnement psychologique au cours du suivi. L'adhésion de la patiente à cette stratégie et à la décision opératoire en cas de gonadectomie est indispensable. Dans tous les cas, un suivi au long cours doit être envisagé avec une attention particulière des patientes qui n'auront pas été gonadectomisées.

La transition

Le passage de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge d'adulte a lieu généralement à la fin de l'adolescence. La transition doit être organisée par l'équipe d'experts du centre de référence, au mieux de manière pluridisciplinaire. Elle est l'occasion de refaire une évaluation des atteintes et des complications potentielles de la maladie et des traitements. Les options chirurgicales et la poursuite du traitement médical seront rediscutées lors de la transition.

4.2 Professionnels et structures impliqués (et modalités de coordination)

- Médecins généralistes
- Pédiatres endocrinologues
- Chirurgiens pédiatres
- Endocrinologues adultes
- Gynécologues
- Chirurgiens adultes
- Radiologues
- Généticiens
- Biologistes
- Psychologues, pédopsychiatres et psychiatres
- Assistante sociale

4.3 Prise en charge thérapeutique

Compte tenu de la rareté de l'affection et des enjeux spécifiques pouvant avoir un impact sur la santé et la qualité de vie des patients, la prise en charge des patients porteurs d'insensibilité aux androgènes doit être pluridisciplinaire et confiée à un centre de référence.

L'indication de certains gestes chirurgicaux (réduction clitoridienne, gonadectomie) est source actuelle de controverses. La décision de gestes chirurgicaux itératifs a fortiori ceux ayant un caractère irréversible nécessite l'avis préalable de la RCP nationale du CRMR (Annexe 6) .

4.3.1 La chirurgie

Chez l'enfant ICA

Dans le cas où le diagnostic n'est évoqué que lors de l'intervention chirurgicale pour hernie et devant la découverte d'un testicule, les gonades doivent être laissées en place. La longueur du vagin peut être appréciée : elle est variable d'une simple cupule à un vagin de longueur normale. Quand le diagnostic est évoqué dès la naissance ou dans la petite enfance, un avis d'expert doit être demandé au centre de référence.

Chez l'adolescente et la jeune femme ICA

L'objectif de la prise en charge chirurgicale est d'optimiser la cavité vaginale pour permettre une sexualité de qualité. La longueur vaginale en IRM semble moins précise que celle retrouvée lors de l'examen clinique. L'examen clinique paraît donc être le meilleur moyen de mesurer le vagin et d'informer la patiente des conséquences sur sa sexualité. La dilatation vaginale est la méthode de première intention. Le recours à la vaginoplastie ne sera indiqué qu'en cas de résultat non satisfaisant. Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant la longueur vaginale obtenue par la méthode chirurgicale ou les dilatations.

Dilatations vaginales

La méthode d'allongement de la cavité vaginale par des dilatations à la bougie (méthode de Frank) est la méthode de choix. Elle n'entraîne aucune complication et permet de conserver la muqueuse vaginale. Elle nécessite néanmoins un apprentissage et une adhésion (voir Annexe 7). L'objectif est d'obtenir une longueur d'introduction de 7 à 8 cm avec un dilateur de 20 mm et qu'il puisse admettre deux doigts. Ce résultat est en général atteint en 3 à 6 mois. Par la suite, les rapports réguliers finiront d'allonger le vagin.

L'âge auquel commencer les dilatations est controversé. Il est essentiel de laisser la jeune femme choisir le moment où elle souhaite entreprendre les dilatations. Le résultat fonctionnel est en règle excellent. Les échecs sont peu fréquents et s'expliquent souvent par manque d'assiduité ou de souplesse de la cupule. Il faut alors proposer une alternative chirurgicale.

Chirurgie d'agrandissement vaginal

Dans les cas où les auto-dilatations sont mal tolérées par la patiente et/ou n'ont pas permis d'obtenir un agrandissement suffisant, une vaginoplastie peut être proposée. La technique de Vecchietti consiste à exercer sur la cupule vaginale une traction par le biais d'une olive tractée par des fils chirurgicalement introduits dans l'espace inter vésico-rectal par coelioscopie et reliés à un dispositif de traction sus pubien. La cavité est agrandie en une dizaine de jours.

Chez le garçon IPA

La chirurgie des patients IPA élevés dans le sexe masculin (correction de l'hypospadias, abaissement testiculaire) est réalisée le plus souvent dans la 2^{ème} année de vie. La chirurgie est basée sur les principes de la chirurgie de l'hypospadias. Elle comporte trois étapes principales : redressement de la verge avec dissection du tubercule génital permettant d'évaluer le niveau de division du corps spongieux, le degré d'hypoplasie des tissus ventraux et la courbure ventrale, reconstruction de l'urètre en fonction de la sévérité de l'hypospade, du défaut urétral, de la disponibilité de tissu préputial et refection du fourreau de la verge. La correction d'anomalie(s) de la migration testiculaire, d'une transposition pénoscrotale ou la correction de l'aspect bifide du scrotum peuvent être nécessaires. La réduction de la gynécomastie est parfois nécessaire en période péripubertaire.

Chez la fille IPA

Lorsque le choix de sexe à la naissance a été féminin, l'opportunité d'une chirurgie (clitoris, vulve, vagin) doit être discutée en RCP. Elle peut parfois être différée jusqu'à l'âge où l'enfant pourra participer aux questions et décisions concernant son corps. La question de la gonadectomie ne se pose pas au cours de la petite enfance.

Les chirurgies des organes génitaux nécessitent une hospitalisation en service de chirurgie pédiatrique quelques jours durant lesquels des soins locaux sont assurés par des infirmières rompues à la chirurgie du périnée. Une sonde vésicale, une couverture antiseptique ou antibiotique peuvent être nécessaires. Un suivi régulier au delà de la puberté jugera de la qualité de la chirurgie et apportera un soutien au long cours aux familles.

Les complications postopératoires des chirurgies génitales sont fréquentes : résultats cosmétiques insatisfaisants, défailances urétrales (fistule, déhiscence), difficultés mictionnelles (sténose, uréthrocele), difficultés sexuelles (la courbure persistante du pénis, les troubles de l'érection) chez le garçon, sténose vaginale chez la fille.

Chez l'adolescente IPA

La gonadectomie doit être réalisée en période pré-pubertaire pour éviter la virilisation à la puberté. Suite à l'excès des gonades, un traitement inducteur de puberté sera alors nécessaire (voir chapitre 4.3.2). Les procédures chirurgicales de gonadectomie et de vaginoplastie sont identiques à celles des patientes ICA. Toutefois, un certain degré de virilisation des organes génitaux externes peut amener à proposer une plastie. Une chirurgie de réduction clitoridienne peut être envisagée lorsque l'hypertrophie clitoridienne génère une gêne esthétique mais aussi fonctionnelle en cas d'érections douloureuses. Les principaux risques de cette chirurgie sont la perte de sensibilité ou au contraire la survenue de cicatrices douloureuses. Les patientes doivent être bien informées de ces risques avant toute intervention.

Chez l'adolescent IPA

La faible croissance de la verge à la puberté nécessite parfois, pour une sexualité satisfaisante, le recours à une chirurgie d'agrandissement de la verge, plus rarement une phalloplastie, réalisées par des chirurgiens d'adultes.

La chirurgie plastique est le traitement de choix pour réduire la gynécomastie.

4.3.2 Le traitement médical

Chez l'enfant ICA

Aucun traitement médical n'est nécessaire.

Chez les adolescentes et adultes ICA et IPA de sexe féminin (lorsque la gonadectomie a été réalisée)

Le traitement hormonal substitutif par les estrogènes est nécessaire lorsque la gonadectomie bilatérale a été réalisée. Il a pour but de maintenir les caractères sexuels secondaires féminins, de permettre une sexualité satisfaisante et de prévenir le risque d'ostéoporose et d'autres pathologies liées à la carence en estrogènes.

Il existe peu de données pour déterminer les molécules, les voies d'administration et les posologies adaptées. Les principales données concernent des femmes présentant une IOP ou des femmes ménopausées mais il n'existe pas d'étude permettant d'extrapoler ces données aux femmes ICA/IPA.

La molécule la plus souvent utilisée est le 17 β -estradiol par voie orale ou transdermique. Le tableau en Annexe 8 présente les différentes formulations d'estradiol et leur voie d'administration, disponibles en France. Comme au cours des IOP, la posologie préconisée est d'environ 2 à 4 mg d'estradiol par voie orale par jour ou de 50 ou 75 μ g/24h par voie transdermique d'un patch appliqué de façon bi-hebdomadaire. L'application de gel quotidien est également possible. La voie transdermique aurait des avantages métaboliques et vasculaires par rapport à la voie orale. Le choix de la voie d'administration de l'estradiol dépend des antécédents et des facteurs de risque cardiovasculaires individuels et du choix individuel.

Les contre-indications formelles aux traitements médicamenteux sont celles des estrogènes. La posologie sera adaptée par le médecin expert en fonction des paramètres cliniques et paracliniques de suivi.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (autour de 50 ans). Au-delà, les problématiques et les sur-risques inhérents au traitement hormonal sont à prendre en considération comme pour toute femme ménopausée à un âge physiologique. En l'absence d'utérus, l'adjonction de progestérone ou d'un progestatif n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.

Chez les femmes ICA, il est proposé par certains de traiter ou d'associer au traitement estrogénique, de la testostérone, en particulier pour résoudre les troubles de la libido. Mais les quelques données disponibles ne permettent pas de conclure à une meilleure efficacité. Il n'existe pas de formulation d'androgène ayant une AMM chez la femme en France.

En cas de persistance de sécheresse vaginale, es traitements locaux (crème ou ovules), à base d'estrogènes (promestriène ou estriol) peuvent être proposés en plus des estrogènes systémiques.

Chez les adolescents et adultes IPA de sexe masculin

L'approche thérapeutique des patients atteints d'IPA dépend du phénotype ou du choix de sexe.

Pour les patients de sexe masculin, le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'administration d'androgènes en cas de micropénis. Les traitements et leurs posologies employés aux différents âges sont très variables (Annexe 9).

Chez les nouveau-nés, il n'existe aucun consensus en terme de dose. A la puberté, la croissance pénienne spontanée et après traitement par testostérone reste faible avec une verge adulte rapportée en moyenne de 3 à 5 cm de long.

La testostérone par voie IM, sous forme d'énanthate, est la plus utilisée. La testostérone IM sous forme d'undécanoate, de longue durée (3 mois), disponible plus récemment peut être utilisée (mais n'est pas remboursée par la sécurité sociale).

Les contre-indications formelles sont celles de la testostérone essentiellement une cytolyse hépatique.

Pour évaluer l'efficacité de ces traitements chez l'adulte, les paramètres cliniques (score EMS, taille de la verge, barbe et pilosité, éjaculation, sexualité) sont les seuls paramètres pertinents, le niveau de testostérone ne pouvant pas servir d'indicateur en raison de taux normaux voire élevés des androgènes endogènes. L'effet semble plus important chez les patients traités jeunes. La DHT, androgène non aromatisable disponible en application topique, n'est pas supérieure aux dérivés de la testostérone.

4.3.3 La prise en charge gynécologique à partir de la puberté des ICA et IPA filles

Les patientes ont une apparence externe féminine et un développement social et psychologique dans le sens féminin. Les études publiées jusqu'à l'heure actuelle ou disponibles ne rapportent pas plus de problèmes d'identité sexuelle que la population générale. Cependant, elles mettent en évidence pour la majorité, des difficultés sexuelles de plusieurs ordres : des difficultés de pénétration vaginale, l'évitement des rapports et la difficulté d'atteindre l'orgasme. L'obtention d'une taille vaginale normale ne prédit pas une fonction sexuelle normale et l'absence de difficulté sexuelle. Les dilatations manuelles peuvent être mal vécues en stigmatisant l'anomalie génitale ou en créant une répulsion pour l'activité sexuelle particulièrement chez les jeunes patientes. La méthode chirurgicale peut entraîner des cicatrices douloureuses ainsi que des problèmes de lubrification vaginale. Les scores de satisfaction sexuelle ne diffèrent pas néanmoins selon la méthode d'agrandissement. La taille du clitoris après réduction ne semble pas influencer sur les difficultés sexuelles et la possibilité d'orgasme. Les problèmes de libido chez les patientes gonadectomisées seraient associés à l'absence d'effet androgénique des traitements mais aucune donnée clinique ne soutient cette hypothèse.

Ces difficultés sexuelles sont à prendre en compte lors de la prise en charge multidisciplinaire car elles influent sur la qualité de vie des patientes. Les patientes devraient également avoir l'opportunité de discuter de ces préoccupations tout au long de leur suivi et avec des psychologues expérimentés.

4.3.4 La prise en charge urologique adulte des IPA de sexe masculin

La correction du micropénis nécessite un traitement chirurgical difficile. D'autre part, la chirurgie d'allongement de la verge et les techniques de phalloplastie ne sont maîtrisées que par de très rares équipes en France.

4.4 Accompagnement psychologique

4.4.1 Importance d'un accompagnement précoce

Au regard des troubles psychoaffectifs décrits, un accompagnement précoce, psychiatrique et/ou psychologique, est crucial chez les patients et leur famille. Les données de la littérature font apparaître un risque accru de troubles anxieux et dépressifs ainsi que de difficultés dans la sphère interpersonnelle. Les organes génitaux atypiques à la naissance sont un facteur de risque significatif d'insatisfaction avec un impact sur la qualité de vie et la sexualité.

4.4.2 Modalités de cet accompagnement

L'accompagnement psychologique s'inscrit nécessairement dans un processus pluridisciplinaire et dynamique centré sur l'enfant et sa famille. Il engage une équipe dans une perspective cohérente et soucieuse de l'intimité du sujet et de sa famille, de leurs croyances et de leur singularité. Les aspects éthiques et déontologiques de chaque situation doivent nécessairement être traités, en appui sur des groupes de réflexion et/ou de travail constitués au sein de l'équipe.

Il apparaît important de proposer une évaluation pédopsychiatrique et/ou psychologique pour chaque découverte diagnostique, que celle-ci se situe au cours de la période anténatale, périnatale, pendant l'enfance ou l'adolescence. Les organes génitaux atypiques à la naissance sont pour l'enfant et l'adolescent une source de difficulté d'intégration scolaire avec un risque d'isolement par peur de moqueries ou de remarques (toilettes, sport, piscine...) d'où la nécessité d'un accompagnement/ suivi psychologique. Des entretiens psychologiques et/ou psychiatriques systématiques sont intégrés à la prise en charge médico-chirurgicale proposée, afin de pouvoir travailler en particulier les problèmes de suivi fréquemment relevés par les praticiens prenant en charge les adolescents et adultes IPA et ICA.

L'accompagnement psychiatrique et/ou psychologique a pour objectif la prévention, le repérage, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique d'éventuels troubles psycho-affectifs rencontrés chez les enfants et leur famille. Il doit être réalisé par des professionnels spécialisés dans le domaine, au sein ou en partenariat étroit avec une équipe pluridisciplinaire

4.4.3. Quelle information transmettre à l'enfant / l'adolescent?

Une information explicite et la plus claire possible doit être délivrée aux parents dans toutes les situations dès que possible. L'enfant doit être informé, de façon accompagnée et adaptée le plus complètement possible, des éléments de son diagnostic. Il apparaît indispensable de répondre progressivement à ses questionnements, en tenant compte de son niveau/stade développemental et après avoir recueilli l'accord des parents.

L'enjeu de la prise en charge de l'enfant apparaît du côté du maintien ou de l'ouverture d'un espace de dialogue avec sa famille afin de rompre avec la question d'un secret paralysant pour chacun.

Concernant les interventions chirurgicales, tout doit être mis en place pour recueillir l'avis de l'enfant. Il est parfois souhaitable de différer l'intervention. Un soin particulier sera porté à échanger sur ces aspects de son parcours de vie avec l'enfant, dès que possible.

5 Suivi à long terme

ICA et IPA de sexe féminin chez les patientes gonadectomisées

La compliance au traitement hormonal est un élément important de la prise en charge. Le traitement hormonal soumet les patientes à un suivi clinique et paraclinique au long cours.

Le suivi est essentiellement un suivi gynécologique au moins annuel, au cours duquel seront abordées l'observance et la tolérance du traitement, la sexualité et la parentalité si besoin.

- les signes cliniques de sous ou sur-dosage en estrogènes sont recherchés afin d'adapter le THS le cas échéant. La surveillance de la PA et du poids sont impératifs

- les apports calciques et les facteurs de risque de déminéralisation osseuse sont régulièrement évalués.

- l'examen gynécologique est utile en cas de troubles de la sexualité, en particulier de sécheresse vaginale, de douleurs ou d'inconfort secondaires à la dilatation vaginale; il n'a pas d'intérêt à être répété en dehors de l'évaluation d'un traitement visant à allonger le vagin, ou à la demande des patientes.

- la réalisation de frottis vaginaux de dépistage n'est pas en théorie nécessaire chez ces femmes qui n'ont pas d'utérus. Néanmoins, une atteinte vaginale et de la vulve par le papillomavirus est possible et justifie une surveillance minimale. De même, la vaccination HPV peut être proposée.

- la palpation mammaire complète l'examen gynécologique. La surveillance mammaire est identique à toutes les femmes

D'un point de vue théorique, les femmes prenant une substitution oestrogénique à des doses physiologiques ne devraient pas avoir une augmentation du risque de cancer du sein en comparaison à des femmes ayant une production endogène d'estrogènes ovariens. Les données concernant le traitement hormonal substitutif et le risque de cancer du sein montrent une diminution de ce risque chez les femmes présentant une insuffisance ovarienne comparé aux

femmes ménopausées et l'incidence du cancer du sein chez les femmes de 40 à 50 ans est la même qu'elles prennent ou non un THS.

Concernant la densité minérale osseuse, les quelques données disponibles semblent montrer qu'elle est diminuée chez les femmes ICA, en particulier après la gonadectomie, soutenant le rôle majeur du THS. D'autre part, il est souhaitable de vérifier

- le bilan phospho-calcique (calcémie, calciurie, phosphorémie, PTH 25 OH Vitamine D) ;
- les apports vitamino-calciques et de les compenser éventuellement par des apports suffisants de calcium (1000 mg/j) et de vitamine D.

Dans le cadre de ce suivi au long cours,

- la réalisation de dosages hormonaux n'est pas utile pour adapter le THS
- la réalisation d'un bilan de coagulation, d'une glycémie ou d'un bilan lipidique n'est pas nécessaire avant l'initiation ou en surveillance d'un THS, en l'absence de facteur de risque.
- le suivi par mammographie est le même que pour la population générale. Le dépistage commencera donc à 50 ans sur un rythme biennal.
- l'ostéodensitométrie est réalisée 2 à 5 ans après la gonadectomie en fonction des facteurs de risque. Si la densité minérale osseuse est normale et le THS bien conduit, l'intérêt de répéter cet examen est faible, en l'absence de nouveau facteur de risque d'ostéoporose. En cas d'ostéoporose, un avis spécialisé en rhumatologie peut être envisagé pour optimiser la prise en charge thérapeutique et déterminer le rythme de la surveillance.

Chez les patientes ICA qui n'ont pas été opérées, une surveillance attentive de l'évolution morphologique des gonades est impérative. Néanmoins, compte tenu de l'absence de marqueur fiable de transformation maligne, aucune modalité particulière n'est privilégiée. Une surveillance régulière, au minimum annuelle par une imagerie (échographie et/ou IRM) est fortement recommandée.

Dans tous les cas, les patientes doivent pouvoir solliciter un accompagnement psychologique avec un praticien sensibilisé aux enjeux de la surveillance au long cours.

IPA de sexe masculin

Il existe peu de données de suivi à long terme de patients IPA de sexe masculin. Les patients adultes ont un micropénis à l'âge adulte. Les patients atteints d'hypogonadisme sont prédisposés à une morbidité cardiovasculaire et un risque d'ostéoporose plus élevés que la population masculine générale. Un suivi évaluant ces risques ainsi que les effets du traitement androgénique parfois utilisé à plus forte dose, est donc indispensable.

5.1 Recours aux associations de patients

Un contact peut être proposé aux patients avec les associations européennes de patients (voir Annexe 5).

5.2 Autre

Un protocole de soins pour demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste sera demandé par le médecin expert du centre de référence.

5.3 Rythme et contenu des consultations

	Nourrisson		3-10 ans	Puberté et Adolescence	Adulte
	PAIS	CAIS			
Rythme de suivi	Chaque mois à la minipuberté puis /3 à 6 mois	1 an après le diagnostic	Tous les 2 ans	Tous les 3-6 mois	Tous les ans
Poids / Taille	✓	✓	✓	✓	✓
PA				✓	✓
Examen génital	✓	✓	✓	✓	
Stade pubertaire		✓	✓	✓	

5.4 Examens complémentaires

	Nourrisson (PAIS)	3-10 ans	Puberté et Adolescence	Adulte
FSH, LH	Après J15 et/ou entre M1 et M3		✓	
Testostérone	Avant H36, après J15, et/ou entre M1 et M3		✓	✓
AMH (Gonades en place)	Le plus tôt possible, puis entre M1 et M3	✓	✓	
Echo et/ou IRM (Gonades en place)		Si discussion chirurgicale	✓	✓
DMO			✓	✓

6 Cas particuliers

6.1 Le choix de sexe

Il faut s'efforcer de faire un choix de sexe rapidement, la situation des organes génitaux atypiques est très douloureuse pour les parents. En France, la déclaration de sexe doit être faite dans les 5 premiers jours de vie (Article 55 c. civ 2017), sans compter le jour de la naissance, le samedi et le dimanche. La loi autorise le médecin à sursoir à la déclaration du sexe en cas d'impossibilité à le déterminer (Rapport d'information du SENAT N°441 2017). Il était jusqu'à récemment admis que la décision de choix de sexe devait être prise rapidement à la naissance de l'enfant. Mais la question d'un choix sans l'accord de l'individu est désormais posée (texte de COE mai 2015). Tout acte irréversible médical ou chirurgical doit être évité dès lors que le consentement de l'intéressé n'a pas pu être recueilli.

La décision du choix de sexe doit être prise au sein d'un CRMR à l'occasion d'une RCP. La question d'un choix de sexe féminin se pose parfois dans certaines IPA sévères au phénotype très féminin, malgré l'absence d'utérus. Quel que soit le choix de sexe, les parents doivent être informés de la possibilité qu'aucune chirurgie ne soit faite, afin de permettre à l'enfant de participer aux choix chirurgicaux qui seront fait secondairement.

6.2 Le diagnostic prénatal d'IPA et ICA

Le diagnostic prénatal (DPN) d'ICA est rare et souvent fortuit. Ce diagnostic est évoqué devant une discordance entre le sexe chromosomique fœtal 46,XY (caryotype réalisé pour une autre raison, ou marqueurs de risque de trisomie 21 élevés, dépistage prénatal non invasif (DPNI) et un phénotype féminin normal du fœtus. Le diagnostic d'ICA peut aussi être évoqué dans le cadre d'un diagnostic prénatal du fait d'un antécédent familial d'ICA. Le diagnostic ou la détermination du sexe fœtal sur sang maternel (ADN fœtal retrouvé dans les cellules sanguines maternelles) est actuellement la première étape non invasive de l'analyse chromosomique du fœtus.

L'analyse du sexe fœtal ne fait pas partie de l'échographie de dépistage, bien qu'il soit un élément majoritairement recherché et annoncé aux parents. En cas d'aspect phénotypique inhabituel, il est souhaitable d'utiliser les termes non sexués de tubercule génital, bourrelets génitaux et gonades.

Tout aspect inhabituel des organes génitaux du fœtus doit conduire à une échographie de référence dans le cadre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. L'aspect échographique des IPA est non spécifique et met en évidence le bourgeon génital, dont la courbure et la longueur des corps spongieux pourront être mesurées. L'urètre peut être suivi sur toute sa longueur et peut donc permettre d'évoquer un hypospade. Les bourrelets génitaux sont visibles. Les testicules descendent physiologiquement tardivement au cours de la grossesse, et on notera l'existence de gonades parfois non en place avant 34 SA. La distance anogénitale décrite comme un marqueur de virilisation et d'imprégnation par la testostérone, peut être mesurée en échographie 3D. Des abaques de références sont désormais disponibles et peuvent aider au diagnostic anténatal.

Les explorations doivent être conduites par une équipe entraînée exerçant au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal. Le couple doit être rencontré en consultation afin d'expliquer la situation et les possibilités d'explorations. Aucune exploration ne doit être imposée au couple. Le sexe foetal sur sang maternel repère les séquences de *SRY* dans le sang maternel. L'amniocentèse doit être discutée en fonction du terme, pour

confirmer le caryotype fœtal, il faut doser les stéroïdes sexuels et séquencer le gène *AR* sur les amniocytes pour confirmer le diagnostic.

6.3 Procréation

Chez les patientes ICA et IPA de sexe féminin

Le débat sur la gonadectomie mais aussi les avancées des techniques de préservation de fertilité, nous amènent à aborder les options de procréation. Chez les femmes insensibles aux androgènes, l'infertilité est liée à plusieurs causes :

- l'absence de l'utérus ou la présence de reliquat Müllérien incompatible avec une grossesse, obstacle majeur à la procréation
- l'absence de gamètes ou de cellules germinales matures et utilisables avec les techniques actuelles d'assistance médicale à la procréation (AMP), autre obstacle majeur.
- la discordance entre les cellules germinales et le phénotype
- enfin, l'existence d'une prolifération maligne au sein du tissu gonadique ou le risque de transformation maligne, problématique supplémentaire à considérer dans l'éventualité d'une préservation de tissu germinale.

Il est possible de développer ces problématiques dans le cadre d'une information complète à la patiente mais il est souhaitable d'insister sur l'absence de données de faisabilité et d'efficacité de ces technologies dans l'indication des insensibilités aux androgènes. De plus, même si des progrès sont envisageables, il existe des freins législatifs comme actuellement pour la gestation pour autrui (GPA) ou l'AMP pour les couples homosexuels en France.

En ce qui concerne la préservation des gonades dans le cadre de la discussion de la gonadectomie, il faut informer des limites de la cryoconservation des gonades, en particulier expliquer l'absence d'ovocytes.

Concernant la transplantation d'utérus, les possibilités futures de greffe d'utérus ne sont pas exclues, mais ne sont pas proposées à l'heure actuelle aux patientes chez qui la procréation nécessite un don d'ovocyte.

Patients IPA de sexe masculin

Il existe très peu de données sur la fertilité des IPA de sexe masculin. La fertilité semble possible spontanément ou avec les techniques de méthodes d'AMP telle que l'ICSI (injection intra-cytoplasmique de sperme) avec la description de pères IPA ayant eu des enfants dans la littérature, en particulier en cas d'oligozoospermie avec mobilité des spermatozoïdes conservée.

Annexe 1

Organigramme des centres de référence et des centres de compétence des Maladies Rares du Développement Génital

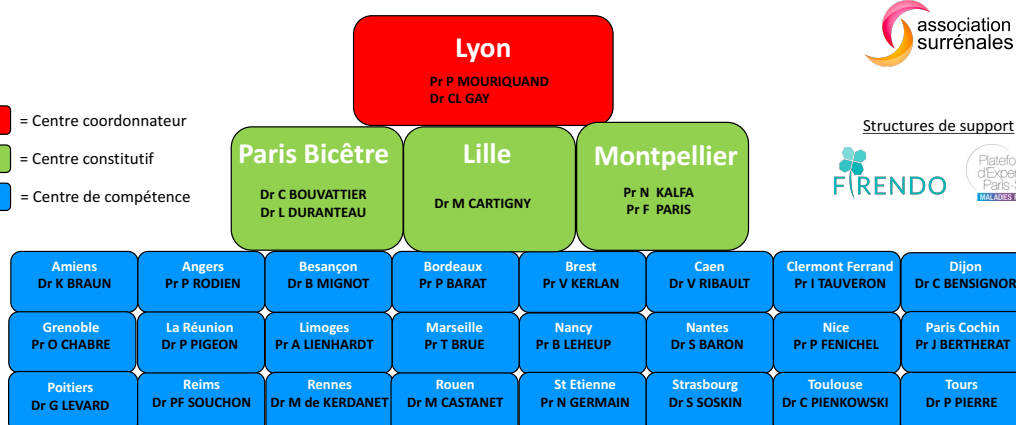
Dans le texte, le qualificatif « centre de référence » inclut :

- centre coordonnateur
- les centres constitutifs
- les centres de compétences



Centre de référence du développement génital: du fœtus à l'adulte

- = Centre coordonnateur
- = Centre constitutif
- = Centre de compétence



Associations de patients



Structures de support



Annexe 2

Liste des participants

Ce PNDS a été écrit et coordonné par Claire Bouvattier, pédiatre endocrinologue et Lise Duranteau, endocrinologue gynécologue, pour le centre de référence du développement génital : du fœtus à l'adulte (CRM Dev Gen), Alessia Usardi, responsable de la plateforme d'expertise maladies rares Paris-Sud et David Naveiro, assistant de recherche clinique pour le centre.

Avec la collaboration de membres des centres de référence :

- Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement (CRMERCD)
- Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques rares (PGR)
- Centre de référence Maladies Rares de la Surrénale

Pédiatres endocrinologues

Cyril Amouroux, CHU Montpellier
Sabine Baron, CHU Nantes
Natache Bouhours-Nouet, CHU Angers
Maryse Cartigny, CHU Lille
Claire-Lise Gay, CHU Lyon, Bron
Laetitia Martinerie, Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris
Françoise Paris, CHU Montpellier
Cathy Pienkowski, CHU Toulouse
Rachel Reynaud, CHU Marseille
Kathy Wagner-Mahler, CHU Nice

Chirurgiens pédiatres

Daniela Brindusa-Gorduza, CHU Lyon
Nicolas Kalfa, CHU Montpellier
Sophie Moutalib, CHU Toulouse

Endocrinologues

Jérôme Bertherat, Hôpital Cochin, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris
Aude Brac de la Perrière, CHU Lyon
Sophie Christin-Maître, Hôpital Saint-Antoine, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Paris
Luigi Maione, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre
Jacques Young, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre

Gynécologues médicaux

Zeina Chakthoura, Hôpital Pitié Salpêtrière, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière Charles Foix, Paris
Jennifer Flandrin, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre
Sophie Jonard, CHU Lille

Chirurgiens Gynécologues

Christine Louis-Sylvestre, Institut Mutualiste Montsouris, Paris
Solène Vigoureux, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre

Pédopsychiatres

Sarah Byldowski, Association de santé mentale du 13^{ème} arrondissement de Paris (ASM 13), centre Alfred Binet, Paris
François Medjkane, CHU Lille

Biologistes moléculaires

Jérôme Bouligand, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno Francou, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre
Yves Morel, CHU Lyon

Juriste

Laurence Brunet, Hôpital Cochin, Hôpitaux Universitaire Paris Centre, Paris

Groupe de relecture

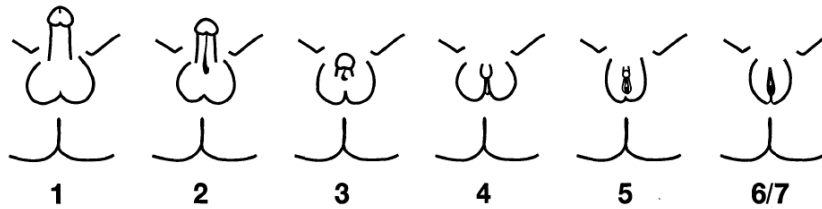
Sylvie Beaudoin, Chirurgien pédiatre, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Hélène Bony, Pédiatre endocrinologue, CHU Amiens
Régis Coutant, Pédiatre endocrinologue, CHU Angers
Caroline Crosnier-Shoedel, Psychologue, Hôpital Trousseau, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Paris
Alaa Elghoneimi, Chirurgien pédiatre, Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris
Muriel Hoang, Pédiatre endocrinologue, Hôpital Trousseau, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Paris
Capucine Hyon, Généticienne, Hôpital Trousseau, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Paris
Juliane Léger, Pédiatre endocrinologue, Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris
Vincent Izard, Chirurgien urologue, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre Mouriquand, Chirurgien pédiatre, CHU Lyon
Ingrid Plotton, Endocrinologue, CHU Lyon
Jean-Pierre Siffroi, Généticien, Hôpital Trousseau, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Paris
Sylvie Soskin, Pédiatre endocrinologue, CHU Strasbourg
Philippe Touraine, Endocrinologue, Hôpital Pitié Salpêtrière, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière Charles Foix, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 3

Stades de Quigley



Stade 1 : IPA avec phénotype masculin normal. Formes mineures ne s'exprimant que par oligozoo ou azoospermie à l'âge adulte associée ou non à une puberté incomplète.

Stade 2 : IPA avec phénotype masculin associé à un hypospade ou à un micropénis isolé.

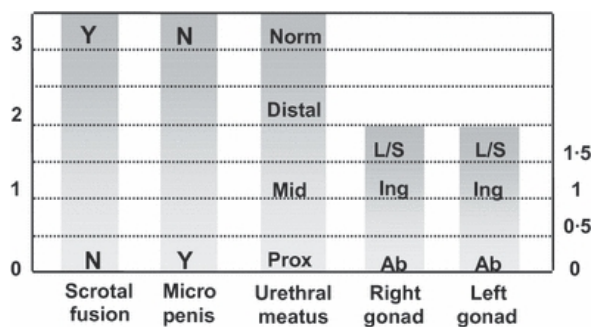
Stade 3 : IPA avec phénotype plutôt masculin associant hypospade, micropénis et/ou cryptorchidie.

Stage 4 : IPA avec phénotype complexe. Petit bourgeon génital, orifice urétral postérieur, fusion incomplète des bourrelets génitaux.

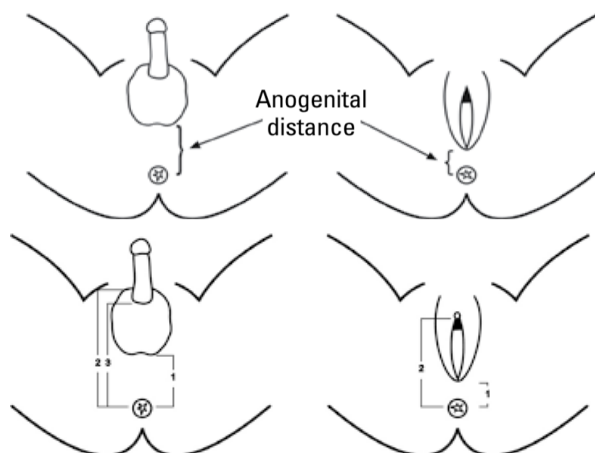
Stade 5 : IPA avec phénotype féminin témoignant d'une atteinte sévère. Clitoromégalie, présence de deux orifices l'un urétral l'autre vaginal, +/- fusion postérieure des grandes lèvres.

Stade 6-7 : IPA très sévère et ICA avec phénotype féminin normal à la naissance pouvant ou non être associé à la présence de gonades inguinales palpables.

Score externe de masculinisation (SEM)



Distance ano-génitale



Annexe 4

Tableau récapitulatif du suivi des patients IPA et ICA de la naissance à l'âge adulte.

	NNé, NRS	3-10 ans	Ado >11 ans et adulte
CLINIQUE			
Organes génitaux externes	✓	✓	✓
Courbe de croissance	✓	✓	
Score Quigley	✓		
Score EMS	✓		
Distance ano-génitale	✓		
BIOLOGIE			
Recherche de SRY par FISH	✓		
Caryotype	✓		✓
Testostérone	✓		✓
FSH, LH	✓		✓
AMH	✓		✓
IMAGERIE			
Echographie pelvienne	✓		✓
Age osseux		✓	
IRM pelvienne	✓		✓

Annexe 5

Annonce diagnostique du Syndrome d'Insensibilité aux Androgènes

Document destiné aux soignants impliqués dans l'annonce d'un syndrome d'insensibilité aux androgènes.

L'objectif de l'annonce est d'expliquer le syndrome d'insensibilité aux androgènes (AIS) et ses conséquences, en ciblant sur les enjeux immédiats selon la situation clinique.

L'intérêt d'un suivi à long terme par des praticiens experts au sein d'un centre de référence (le centre de référence inclut : centre coordonnateur, les centres constitutifs et les centres de compétences)

Principes

-L'annonce dépend des circonstances de diagnostic, selon qu'il est fait en prénatal, chez un nouveau-né, dans l'enfance, à l'adolescence ou bien à l'âge adulte.

-L'information est délivrée au moment de l'annonce et dans les mois qui suivent, en plusieurs fois.

-La discussion initiale est centrée sur ce qui a conduit au diagnostic (intervention chirurgicale dans la petite enfance, aménorrhée au moment de la puberté et/ou infertilité) ou après l'identification d'un cas familial, afin de donner du sens et de reprendre si besoin les représentations.

-Dire que le suivi psychologique est indispensable tout au long de la vie

Il s'agit de faire une annonce diagnostique et non de dire en une seule fois tout ce qui est associé à la maladie et à ses conséquences à long terme.

Les modalités

-L'annonce a lieu lors d'un entretien avec des parents et leur enfant, ou bien avec une patiente adolescente ou une jeune femme adulte, accompagnée ou non de la personne de son choix : partenaire, parent. Le médecin peut être accompagné d'un autre soignant (psychologue, infirmière).

-Au début de l'entretien, proposer au patient ou aux parents de dire avec leurs mots ce qu'il(s) a (ont) compris de la situation clinique, ceci permet de faire le point sur ce qui est connu/compris, de lier les informations à donner et d'adapter son vocabulaire.

Informations générales relatives au syndrome d'Insensibilité aux Androgènes

-Présenter les examens nécessaires pour établir le diagnostic et décrire la démarche étiologique.

-Expliquer les examens génétiques indispensables : le caryotype et le séquençage du gène codant pour le récepteur aux androgènes. L'annonce du sexe génétique reste délicate et à apprécier au cas par cas par le médecin.

- Expliquer l'importance du phénotype clinique et la différence entre le sexe chromosomique, le sexe phénotypique et ses implications : chromosome Y, présence de tissu testiculaire, absence d'utérus mais qualité de vie sexuelle qui peut être satisfaisante grâce à l'existence d'un vagin qui pourra bénéficier d'un éventuel agrandissement.

- Expliquer l'intérêt et les modalités du traitement à long terme.

- Expliquer que les gonades (préférer parler de gonades plutôt que de testicules) produisent normalement des hormones mais ne contiennent pas d'ovocytes chez la fille ou de spermatozoïdes chez le garçon pour une fertilité normale (cf. selon situations cliniques)

- Proposer un soutien psychologique avec un(e) psychologue/pédopsychiatre formé(e) sur le sujet. Si l'annonce diagnostique a été faite en présence du psychologue, il/elle pourra revoir la patiente.

Informations prépondérantes en fonction des situations cliniques

1- En anténatal

- Dans l'ICA, une fois le caryotype et le diagnostic moléculaire/hormonal confirmé, devant la discordance phénotype/génotype, dire très vite le sexe féminin ('votre fille').
- Expliquer le mécanisme de la maladie.
- Attendre un second temps pour évoquer la transmission, l'enquête familiale et la question de la gonadectomie.
- Dans l'IPA, les organes génitaux externes sont atypiques, évoquer la question du choix de sexe une fois, lors de l'entretien anténatal, avant réception des résultats génétiques.
- Se méfier des différences entre les images échographiques et l'examen clinique néonatal.

2- Chez un nourrisson né avec une atypie des OGE

S'efforcer de faire un choix de sexe le plus rapide possible

Expliquer le mécanisme de la maladie.

Quand le choix de sexe est masculin :

- Expliquer aux parents le timing de la chirurgie (testicules non descendus, hypospade).
- Expliquer le traitement médical éventuel du micropénis.
- Aborder secondairement les questions de fertilité et la transmission

Quand le choix de sexe est féminin :

- Expliquer aux parents le timing de la chirurgie (gonadectomie, vulvoplastie).
- Aborder secondairement les questions d'induction pubertaire et la transmission.

3- Dans le cas d'une fille opérée d'une hernie inguinale

- Le sexe est féminin, la sexualité est féminine.
- La localisation abdominale et/ou inguinale des gonades entraîne un risque de transformation tumorale qui fait discuter leur ablation. Il est souhaitable d'attendre que l'adolescente soit capable de comprendre l'indication et accepte l'intervention.
- Expliquer qu'en cas de gonadectomie, il est nécessaire de prendre un traitement hormonal de remplacement. En l'absence de gonadectomie, la surveillance des gonades par imagerie est impérative.
- Les gonades ne contiennent pas d'ovocytes
- L'utérus est absent
- Le vagin est hypoplasique mais pourra bénéficier d'un agrandissement au moyen d'auto-dilatations vaginales ; en cas d'échec, il est possible d'avoir recours à la chirurgie.

4- Dans le cas d'une adolescente ou jeune femme adulte avec aménorrhée primaire

- La sexualité est féminine.
- La localisation abdominale et/ou inguinale des gonades entraîne un risque de transformation tumorale qui rend nécessaire leur ablation, à la demande de la patiente.
- Les gonades ne contiennent pas d'ovocytes
- L'absence d'utérus entraîne une infertilité mais aussi l'absence d'ovocytes
- Le vagin est hypoplasique mais pourra bénéficier d'un agrandissement, obtenu dans la plupart des cas au moyen d'auto-dilatations vaginales ; en cas d'échec, il est possible d'avoir recours à la chirurgie.
- La qualité de vie sexuelle est satisfaisante
- Souligner l'importance de la prise régulière d'un traitement hormonal substitutif après la gonadectomie jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause pour la sexualité, la bonne santé osseuse et vasculaire et d'un suivi spécialisé en centre de référence* tout au long de la vie.
- Aborder les perspectives de prise en charge de la parentalité chez la jeune femme, ce qui est actuellement en France limité à l'adoption.

5- Dans le cas d'un adolescent (micropénis, gynécomastie) ou d'un homme infertile

-Lorsque le diagnostic d'IPA est posé à l'adolescence devant un micropénis et/ou une gynécomastie isolés : discuter d'un traitement médical par testostérone, proposer un traitement chirurgical de la gynécomastie. La sexualité nécessite parfois une prise en charge dédiée. Une fertilité spontanée est possible ou le recours à l'AMP incluant un conseil génétique, est nécessaire.

-Lorsque le diagnostic d'IPA est réalisé à l'occasion du bilan d'infertilité de couple : le recours à l'AMP avec ICSI est souvent nécessaire pour obtenir une grossesse ; la procédure doit inclure un conseil génétique préalable.

Dans tous les cas, prévenir les patients qui souhaiteraient chercher des d'informations sur Internet de l'existence d'un document sur le diagnostic à l'attention du grand public sur le site Orphanet (<http://www.orpha.net>) ainsi que des documents disponibles sur le site de l'association de patients Maia (Association pour aider les personnes confrontées à l'infertilité : <http://www.maia-asso.org>), l'association internationale (<http://www.aissg.org>). Il existe un livret racontant l'ICA : https://grapsia.files.wordpress.com/2014/02/ais_warne_fr.pdf

Annexe 6

Indications pour lesquelles un avis de la RCP Nationale est recommandé

Décision	Patients concernés
Choix de sexe	IPA
Chirurgie des OGE	IPA
Vaginoplastie	ICA IPA de sexe féminin
Gonadectomie (choix de sexe féminin)	IPA
Gonadectomie (risque tumoral)	ICA
Procréation	ICA IPA

Annexe 7

Education Thérapeutique relative à la procédure de dilatation vaginale

L'accompagnement s'inscrit dans une véritable démarche d'éducation thérapeutique. Les auto-dilatations de la cupule vaginale sont pratiquées par la jeune femme elle-même après apprentissage avec le médecin. Il s'agit d'exercer des pressions prolongées (une dizaine de secondes), répétées (pendant une dizaine de minutes) de manière biquotidienne avec des dilateurs vaginaux de diamètre progressivement croissant au fur et à mesure des progrès.

La patiente peut s'installer en position allongée ou debout, voire debout avec un pied surélevé sur un marchepied. La pression doit être exercée sur la cupule vers le haut et l'arrière (en direction approximative de la charnière lombo sacrée). Elle doit générer un inconfort mais non une douleur, elle est souvent mieux tolérée lorsqu'elle est réalisée sur une expiration.

Les dilateurs utilisés de préférence sont des dilateurs souples en silicone. L'application de lubrifiant ou de crème à base d'estrogènes (estriol ou promestriène) (voir Annexe 8) sur la pointe du dilateur facilite le geste. Après usage le dilateur doit être nettoyé avec le savon habituel de la patiente et à l'eau. Il n'a pas besoin d'être stérile.

Lors de la première séance, le soignant enseigne la technique, fait manipuler la jeune femme et vérifie que la technique a été bien comprise.

Par la suite, il surveille les progrès toutes les 4 à 6 semaines, la patiente doit consulter en cas de saignement ou en cas de douleur inhabituelle. De petites plaies peuvent survenir, qui doivent faire interrompre les dilatations transitoirement. Exceptionnellement, il a été décrit des plaies rectales d'une part, ou des fausses routes avec des dilatations intra urétrales d'autre part, d'où la nécessité de faire manipuler la patiente lors de la première séance pour vérifier que la technique est bien comprise et « ressentie ».

La réussite est conditionnée par la souplesse de la cupule (plus que par sa longueur initiale) et par la ténacité de la jeune femme. La pratique régulière est nécessaire pour la progression même si oublier une séance occasionnellement n'est pas délétère. On constate souvent des paliers dans la progression, ce sont des périodes où il est important de rassurer et encourager la jeune femme. Les échanges avec des jeunes femmes ayant déjà eu ce parcours de dilatations (échanges initiés éventuellement via les forums ou les associations de patientes) sont souvent utiles et appréciés. Il est également indispensable de proposer et le cas échéant d'organiser une prise en charge psychologique pendant et après la prise en charge.

L'objectif est d'obtenir une longueur d'introduction de 7 à 8 cm avec un dilateur de 20 mm et qu'il puisse admettre deux doigts. Ce résultat est en général atteint en 3 à 6 mois. Par la suite, les rapports réguliers finiront d'allonger le vagin. Les rapports peuvent bien sûr être débutés avant d'avoir atteint la taille vaginale cible si la patiente le souhaite. En cas de période prolongée sans rapports, il peut être rassurant pour la femme de vérifier elle-même une fois par mois l'absence de modification de la longueur du vagin grâce au dilateur de 20 mm. Le cas échéant, il suffirait de redémarrer une période de dilatation.

Les dilateurs vaginaux utilisés pour les auto-dilatations sont des dispositifs médicaux qui ne sont pas pris en charge par la SS. De plus, les patientes doivent se les procurer elles-mêmes par l'intermédiaire du laboratoire. Ces contraintes mais aussi la nécessité de recourir à des soignants experts représentent des obstacles potentiels à l'accès aux auto-dilatations. La prise en charge par l'assurance maladie des dilateurs vaginaux et de l'accompagnement psychologique associé, est fortement souhaitable.

Annexe 8

Formulations d'estradiol disponibles en France, voie d'administration et posologies.

Estradiol per os	Posologies
Progynova® (estradiol valérate)	1 mg et 2 mg
Estrofem® (estradiol hémi-hydraté)	1 mg et 2 mg
Provames® (estradiol)	1 mg et 2 mg
Oromone® (estradiol)	1 mg et 2 mg
Estradiol gels transcutanés	
Estreva®	0,5 mg / pression
Oestrodose®	0,75 mg / pression
Délidose®	0.5 mg et 1 mg / sachet
Estradiol patchs transdermiques	
Estrapatch®	40, 60, 80 µg/24h, 2 patchs/semaine
Dermestril®	25, 50, 100 µg/24h, 2 patchs/semaine
Dermestril Septem®	25, 50, 75 µg/24h, 1 patch/semaine
Femsept®	50, 75, 100 µg/24h, 1 patch/semaine
Oesclim®	25, 37,5, 50 µg/24h, 2 patchs/semaine
Thaïs®	25, 50 µg/24h, 2 patchs/semaine
Thaïs Sept®	25, 50 µg/24h, 1 patch/semaine
Vivelledot®	25, 37,5, 50, 75, 100 µg/24h, 2 patchs/semaine

Formulations d'estrogènes par voie locale (estriol, promestriène)

Estriol	Formulations
Gydrelle® 0.1%	Crème vaginale
Physiogyne®	Crème vaginale 0.1%, ovule 0.5mg
Trophicrème®	Crème vaginale 0.1%
Promestriène	
Colpotrophine ®	Crème vaginale 1%, capsule vaginale 10 mg

Annexe 9

Types et doses des médicaments à action androgénique pouvant être utilisés dans le traitement des patients IPA de sexe masculin

Principe actif et présentation	Posologie	Route	Age
Testostérone et dérivés			
Testostérone énanthate Ampoule 1 ml = 250 mg	50-100 mg/ 2-3 sem 250 mg/ 1-4 sem	IM	Enfant Adolescent Adulte
Testostérone undécanoate Capsule, 40mg*	40,120 mg ou 160 mg/j	Oral	Adulte
Testostérone undécanoate Flacon 4ml=1000 mg**	1000 mg / 12 sem	IM	Adulte
Testostérone Sachet dose** 25 et 50 mg	25-50 mg/j	Gel	Enfant Adulte
Dihydrotestostérone (DHT)			
DHT***	25-60 mg/j	TD	Enfant Adolescent Adulte

- * actuellement non disponible en France
 ** non pris en charge par l'assurance maladie.
 *** ordonnance d'exception

Références bibliographiques

Ahmed SF, Cheng LD, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD, Hughes IA. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 658-65.

Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int.* 2000 Jan;85(1):120-4.

Becker D, Wain LM, Chong YH, Gosai SJ, Henderson NK, Milburn J, Stott V, Wheeler BJ. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty - a case series *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Feb;29(2):173-7.

Bennecke E, Thyen U, Grüters A, Health-related quality of life and psychological well-being in adults with differences/disorders of sex development. *Clin Endocrinol.* 2017, Apr;86(4):634-643.

Bertelloni S, Meriggiola MC, Dati E, Balsamo A, Baroncelli GI. Bone Mineral Density in Women Living with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Intact Testes or Removed Gonads. *Sex Dev.* 2017;11(4):182-189.

Bianca S, Cataliotti A, Bartoloni G, Torrente I, Barrano B, Boemi G, Lo Presti m, Indaco L, Barone C, Ettore G. Prenatal diagnosis of androgen insensitivity syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26: 167-9.

Bianchi S, Berlanda N, Brunetti F, Bulfoni A, Ferrero Caroggio C, Fedele L. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Nov - Dec;24(7):1211-1217.

Boehmer ALM, Bruggenwirth H, Van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MCT, Niermeijer MF, Brunner HG, Rouwé CW, Waelkens JJ, Oostdijk W, Kleiger WJ, Van Der Kwast TH, De Vroede MA, Drop

SLS. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol metab* 2001; 86: 4151-60.

Bonilla-Musoles F, Kushner-Davalos L, Raga F, Machado LE, Osborne NG. Androgen insensitivity syndrome: in utero diagnosis by four-dimensional sonography and amniotic fluid karyotype. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 30-2.

Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, David A, Sultan C, Bertrand AM, Morel Y, Chaussain JL. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):29-32.

Bouvattier C, Mignot B, Lefèvre H, Morel Y, Bougnères P. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3310-5.

Brunner F, Fliegner M, Krupp K, Rall K, Brucker S, Richter-Appelt H. *J Sex Res.* 2016;53(1):109-24.

Callegari C et al. Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr* 1987;11(2):240-3.

Callens N, De Cuypere G, De Sutter P, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, Cools M. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct;20(5):775-801.

Callens N, Weyers S, Monstrey S, Stockman S, van Hoorde B, van Hoecke E, De Cuypere G, Hoebeke P, Cools M. Vaginal dilation treatment in women with vaginal hypoplasia: a prospective one-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3): 228.e1-228.e12.

Castagnetti, M. and A. El-Ghoneimi (2011). "The influence of perioperative factors on primary severe hypospadias repair." *Nat Rev Urol* 8(4): 198-206.

Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Polak M, Nihoul-

Fekete C. Long-term followup and comparison between genotype and phenotype in 29 cases of complete androgen insensitivity syndrome. *J urol* 2008; 180: 1496-51.

Chen MJ, Vu BM, Axelrad M, Dietrich JE, Gargollo P, Gunn S, Macias CG, McCullough LB, Roth DR, Sutton VR, Karaviti LP. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015 Jun;12(4):373-87.

Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;24(2):325-34. Cools M, Looijenga L. *Sex Dev*. 2017;11(4):175-181.

Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Mendonca BB, Kaprová J, Drop SLS, Stoop H, Gillis AJM, Oosterhuis JW, Costa EMF, Domenice S, Nishi MY, Wunsch L, Quigley CA, T'Sjoen G, Looijenga LHJ. *Hum Reprod*. 2017 Dec 1;32(12):2561-2573.

Davies HR, Hughes IA, Patterson N. Genetic counselling in complete androgen insensitivity syndrome: trinucleotide repeat polymorphisms, single-strand conformation polymorphism and direct detection of two novel mutations in the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 69-77.

Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol*. 2012 Jun;76(6):894-8.

Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes. *BJU Int* 2005; 96: 401-3.

Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. *Sex Dev*. 2017;11(4):171-174.

Engberg H, Strandqvist A, Nordenström A, Butwicka A, Nordenskjöld A, Hirschberg AL, Frisén L. *J Psychosom Res*. 2017 Oct;101:122-127.

European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlasisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-37.

Gilboa Y et al. Anogenital distance in male and female fetuses at 20 to 35 weeks of gestation: centile charts and reference ranges. *Prenatal Diagnosis* 2014;34(10):946-51.

Goswami D, Trikudanathan S, Creighton SM, Conway GS. Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:179-85.

Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. *Arch Dis Child*. 2012 May;97(5):403-9.

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012; 380: 1419-28.

Ishii T1, Sato S, Kosaki K, Sasaki G, Muroya K, Ogata T, Matsuo N. Micropenis and the AR Gene: mutation and CAG repeat-length analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5372-8.

Ismail-Pratt IS1, Bikoo M, Liao LM, Conway GS, Creighton SM. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):2020-4. Epub 2007 Apr 20.

Kalfa N, Philibert P, Werner R, Audran F, Bashamboo A, Lehors H, Haddad M, Guys

JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Kurzenne JY, Bastiani F, Bréaud J, Valla JS, Lacombe GM, Orsini M, Daures JP, Hiort O, Paris F, McElreavey K, Sultan C. (2013). "Minor hypospadias: "the tip of the iceberg" of the partial insensitivity syndrome. PLoS One. 2013 Apr 30;8(4):e61824.

King TFJ, Wat WZM, Creighton SM, Conway GS. Bone mineral density in complete androgen insensitivity syndrome and the timing of gonadectomy. Clin Endocrinol. 2017 Aug;87(2):136-140.

Ko JKY, King TFJ, Williams L, Creighton SM, Conway GS. Hormone replacement treatment choices in complete androgen insensitivity syndrome: an audit of an adult clinic. Endocr Connect. 2017 Aug;6(6):375-379.

Köhler B1, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Grüters A, Thyen U; DSD Network Working Group. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb;97(2):577-88.

Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Boroujerdi M, Lindhardt Johansen M, Hiort O, Holterhus PM, Cools M, Guaragna-Filho G, Guerra-Junior G, Weintrob N, Hannema S, Drop S, Guran T, Darendeliler F, Nordenstrom A, Hughes IA, Acerini C, Tadokoro-Cuccaro R, Ahmed SF. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):3959-3967.

Lundberg T, Roen K, Hirschberg AL, Frisén L. "It's Part of Me, Not All of Me": Young Women's Experiences of Receiving a Diagnosis Related to Diverse Sex Development. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Aug;29(4):338-43.

Malone, P. S., M. A. Hall-Craggs, P. D. Mouriquand and A. A. Caldamone (2012). "The anatomical assessment of disorders

of sex development (DSD)." J Pediatr Urol 8(6): 585-591.

Massin N, Bry H, Vija L, Maione L, Constancis E, Haddad B, Morel Y, Claessens F, Young J. Healthy birth after testicular extraction of sperm and ICSI from an azoospermic man with mild androgen insensitivity syndrome caused by an androgen receptor partial loss-of-function mutation. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Oct; 77(4):593-8.

Medjkane F. Kechid G., Caré N, Frochisse C. « Accompagnement des enfants porteurs de désordre du développement sexuel et de leur famille, un exercice multidisciplinaire », Neuropsychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, 2016.

Melo KF1, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inácio M, Silva FA, Leal AM, Latronico AC, Arnhold IJ. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):3241-50.

Minto CL, Liao KL, Conway GS, Creighton SM. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. Fertil Steril. 2003 Jul;80(1):157-64.

Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29: 569-80.

Mouriquand, P. D., D. B. Gorduza, C. L. Gay, H. F. Meyer-Bahlburg, L. Baker, L. S. Baskin, C. Bouvattier, L. H. Braga, A. C. Caldamone, L. Duranteau, A. El Ghoneimi, T. W. Hensle, P. Hoebeke, M. Kaefer, N. Kalfa, T. F. Kolon, G. Manzoni, P. Y. Mure, A. Nordenskjold, J. L. Pippi Salle, D. P. Poppas, P. G. Ransley, R. C. Rink, R. Rodrigo, L. Sann, J. Schober, H. Sibai, A. Wisniewski, K. P. Wolfenbuttel and P. Lee (2016). "Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how?" J Pediatr Urol 12(3): 139-149.

Nakhal RS, Hall-Craggs M, Freeman A, Kirkham A, Conway GS, Arora R, Woodhouse CR, Wood DN, Creighton SM. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology*. 2013 Jul;268(1):153-60.

Papadimitriou DT, Linglart A, Morel Y, Chaussain JL. Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res* 2006; 65:126-31.

Pasterski V, Mastroyannopoulou K, Wright D, Zucker KJ, Hughes IA. Predictors of posttraumatic stress in parents of children diagnosed with a disorder of sex development. *Arch Sex Behav*. 2014 Feb;43(2):369-75.

Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome-Current Recommendations and Future Directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016 Aug;29(4):320-5.

Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Morange I, Kohler B, Flori E, Heinrich C, Dacou-Voutetakis C, Joseph MG, Guedj AM, Journel H, Hecart-Bruna AC, Khotchali I, Ten S, Bouchard P, Paris F, Sultan C. Complete androgen insensitivity syndrome is frequently due to premature stop codons in exon 1 of the androgen receptor gene: an international collaborative report of 13 new mutations. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):472-6.

Quigley, C. A. et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr. Rev.* 16, 271–321 (1995).

Salazar-Martinez Eduardo et al: Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study *Environmental Health* 2004.

Sarpel U, Palmer SK, Dolgin SE. The incidence of complete androgen sensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 133-7.

Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016. Dec;106(7):1588-1599.

Tank J, Knoll A, Gilet A, Kim S. Imaging characteristics of androgen insensitivity syndrome. *Clin Imaging*. 2015 Jul-Aug;39(4):707-10.

Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(1):1786-90.

Ajay Thankamony et al. Anogenital Distance from Birth to 2 Years: a Population Study *Environ Health Perspect*. 2009 Nov; 117(11): 1786–1790.

Viner RM, Teoh Y, Williams DM, et al. Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnostic procedures and management in the UK. *Arch Dis Child* 1997; 77:305–9.

Zilberman D, Parikh LI, Skinner M, Landy HJ. Prenatal diagnosis of androgen insensitivity syndrome using cell-free fetal DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 114-5.

Zuccarello D1, Ferlin A, Vinanzi C, Prana E, Garolla A, Callewaert L, Claessens F, Brinkmann AO, Foresta C. Detailed functional studies on androgen receptor mild mutations demonstrate their association with male infertility. *Clin Endocrinol*. 2008 Apr;68(4):580-8.

