

Le nouveau-né porteur d'une anomalie de la différenciation sexuelle : quel bilan pour quel enfant ?

Disorders of Sex Development: Which Children Investigate and how?

C. Bouvattier · C.-L. Gay

Reçu le 18 juillet 2015 ; accepté le 28 juillet 2015
© Lavoisier SAS 2015

Résumé La découverte d'une anomalie des organes génitaux à la naissance nécessite une prise en charge ciblée et rapide. Elle permet d'évaluer le sexe chromosomique de l'enfant et le risque vital éventuel d'insuffisance surrénalienne. Ensuite, des explorations biologiques et radiologiques plus ciblées permettront souvent d'approcher un diagnostic étiologique. Toutes les filles souffrant d'anomalies de la différenciation sexuelle (ADS) auront un diagnostic étiologique. Une cause ne sera retrouvée que chez seulement la moitié des ADS chez les enfants de sexe masculin. La question du choix du sexe se pose à la naissance pour un petit nombre d'enfants. Les ADS, qui sont des maladies (ou des variations ?) qui engagent le pronostic et la qualité de vie de l'enfant, mais aussi de l'adulte qu'il deviendra (identité, sexualité, fertilité) et de sa famille, nécessitent une prise en charge multidisciplinaire dans des centres experts.

Mots clés Anomalie de la différenciation sexuelle · Hypospade · Testostérone · Hormone antimüllérienne

Abstract Disorders of sex development (DSD) refer to congenital conditions in which discordance exists between genetic, gonadal and anatomic sex in a newborn. First biological assessment evaluates chromosomal sex and a possible life-threatening adrenal insufficiency. Then, more targeted biological and radiological investigations will often approach an etiological diagnosis. All girls with DSD will have an etiological diagnosis, whereas a cause will be found in only half of 46,XY DSD. Gender assignment at birth will be questioned for a small number of children. DSD, which

are disorders (or variations?), engaging the prognosis and quality of life of the child, but also the adult he will become (identity, sexuality, fertility) and his family, require a multi-disciplinary approach in expert centers.

Keywords Disorder of sex development · Hypospadias · Testosterone · Anti-Müllerian hormone

Introduction

On peut trouver dans les anomalies de la différenciation sexuelle (ADS) toutes les anomalies des organes génitaux externes qui vont questionner le sexe d'un nouveau-né à la naissance. Mais la classification de 2006 [1] inclut aussi dans les ADS les anomalies caryotypiques responsables d'un défaut de développement de la gonade, comme le syndrome de Klinefelter et le syndrome de Turner, qui sont hors de propos dans la question posée par cet article. Nous considérerons ici les anomalies des organes génitaux découvertes en période néonatale, lors de l'examen systématique des organes génitaux du nouveau-né. La découverte d'organes génitaux inhabituels est, dans tous les cas, porteuse d'une charge émotionnelle importante, à la fois pour le personnel médical (sage-femme, pédiatre de maternité) et pour les parents. Si quelques éléments initiaux de la prise en charge doivent être connus de tous, il est important qu'une information complète soit transmise par des personnes habituées à ce type de situation.

Quand faut-il évoquer le diagnostic d'ADS ?

Le diagnostic d'anomalie de la différenciation sexuelle doit être évoqué, et des explorations pratiquées chez un nouveau-né, devant plusieurs situations :

- une cryptorchidie bilatérale avec testicules non palpés ;

C. Bouvattier (✉) · C.-L. Gay
Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre,
Faculté de médecine Paris Sud, centre de référence
des maladies rares du développement génital
e-mail : claire.bouvattier@aphp.fr

Hôpital femme-mère-enfant,
centre de référence des maladies rares du développement génital,
59, boulevard Pinel, F-69677 Bron cedex

- un hypospade postérieur chez un enfant ayant un aspect masculin ;
- tout hypospade (même paraissant banal), si la verge est courte et/ou qu'il existe une cryptorchidie ou un scrotum bifide ;
- un aspect clairement « inclassable » des organes génitaux ;
- un orifice vaginal non visible ou une fusion postérieure des bourrelets génitaux chez un enfant ayant un aspect féminin ;
- une hypertrophie isolée du clitoris ;
- des organes génitaux externes féminins avec présence d'une masse uni- ou bilatérale dans les grandes lèvres ou les canaux inguinaux, pouvant faire suspecter la présence de testicules.

Que faire devant une suspicion d'anomalie des organes génitaux ?

La première chose à faire est une description anatomique précise. Parfois, certaines anomalies de la différenciation sexuelle vont faire discuter un choix de sexe différent du sexe caryotypique. D'autres fois, le phénotype paraît très masculin, et l'enfant est de sexe féminin (hyperplasie congénitale des surrénales). Ceci justifie que le phénotype de l'enfant soit décrit dans des termes indifférenciés. Des dessins ou des photographies peuvent accompagner l'examen clinique et serviront à la discussion.

- La présence de gonades palpables dans les bourrelets génitaux ou dans le canal inguinal est primordiale pour le raisonnement étiologique : si une gonade est palpée, c'est a priori un testicule, et un défaut de virilisation chez un nouveau-né de caryotype 46,XY ou 45,X/46,XY est le plus probable. Si aucune gonade n'est palpée, le nouveau-né est peut-être une fille 46,XX virilisée (ADS 46,XX) et le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales doit être évalué de façon urgente ;
- le bourgeon génital est défini par sa longueur, son épaisseur, sa coudure, et la position de l'urètre. Une longueur <25 mm est habituelle ;
- l'hypospade désigne un méat urinaire en position anormale, mais la gravité de l'hypospade est liée à la localisation de la divergence du corps spongieux, ce qui rend parfois son interprétation difficile. Le nombre d'orifices (urétral, vaginal) sera noté ;
- les bourrelets génitaux peuvent être striés transversalement, d'aspect scrotal, ou au contraire lisses, évoquant des grandes lèvres ;
- l'examen clinique doit être complet et cherchera une dysmorphie, des anomalies squelettiques, rénales, anales ou cutanées.

En cas d'impossibilité de définir le sexe de l'enfant, et en attendant un avis spécialisé, il est possible de surseoir provisoirement à la déclaration de l'enfant auprès des autorités d'État Civil. Lorsqu'un enfant naît avec ce qui était autrefois appelé « une ambiguïté sexuelle », l'article 288 du code d'État Civil autorise les parents, si le médecin ne peut pas donner d'indication sur le sexe probable du nouveau-né, à demander au procureur de la République qu'aucune mention de sexe ne soit initialement inscrite dans l'acte de naissance.

Un premier bilan à visée étiologique doit être prescrit pour tous les enfants

Le diagnostic de sexe chromosomique est urgent, mais la palpation d'une gonade fait suspecter la présence d'un chromosome Y (caryotype 46,XY ou 45,X/46,XY). En quelques heures, la présence du gène SRY par FISH ou PCR est confirmée ou pas. Le caryotype complet viendra compléter cette analyse secondairement.

Le dosage de la 17OH-progesterone est indispensable, et le résultat du dépistage néonatal ne doit pas être attendu. Il dépiste un certain nombre de maladies responsables d'insuffisance surrénalienne engageant le pronostic vital [2].

La testostérone et l'AMH viendront compléter ce bilan, et seront prélevés avant 36 heures de vie. En effet, la période des 36 premières heures de vie, puis de J15 à 3-4 mois de vie, est une période d'intense activité gonadotrope appelée minipuberté [3,4]. Elle permet l'analyse de la fonction gonadique du nouveau-né et est très utile dans les ADS 46,XY et 45,X/46,XY.

Le dosage est gonadotrophines n'est pas urgent. FSH et LH seront prélevées à J15.

L'échographie pelvienne recherchera un utérus ou des malformations associées.

En cas de doute diagnostique et/ou si la mère présente des signes d'hyperandrogénie, un prélèvement de plasma maternel dans les heures qui suivent la naissance sera conservé pour le dosage des androgènes

Les seules causes urgentes et graves sont les déficits de la stéroïdogénèse surrénalienne (Fig. 1)

- La forme la plus fréquente d'hyperplasie surrénalienne est le déficit en 21-hydroxylase (incidence 1/10 000 à 15 000 naissance en Europe) qui fait l'objet d'un dépistage néonatal sur papier buvard. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive. Le déficit en 21-hydroxylase entraîne une virilisation chez les filles, l'absence d'anomalie génitale chez les garçons et, dans les deux sexes, un risque majeur de syndrome de perte de sel. Le diagnostic

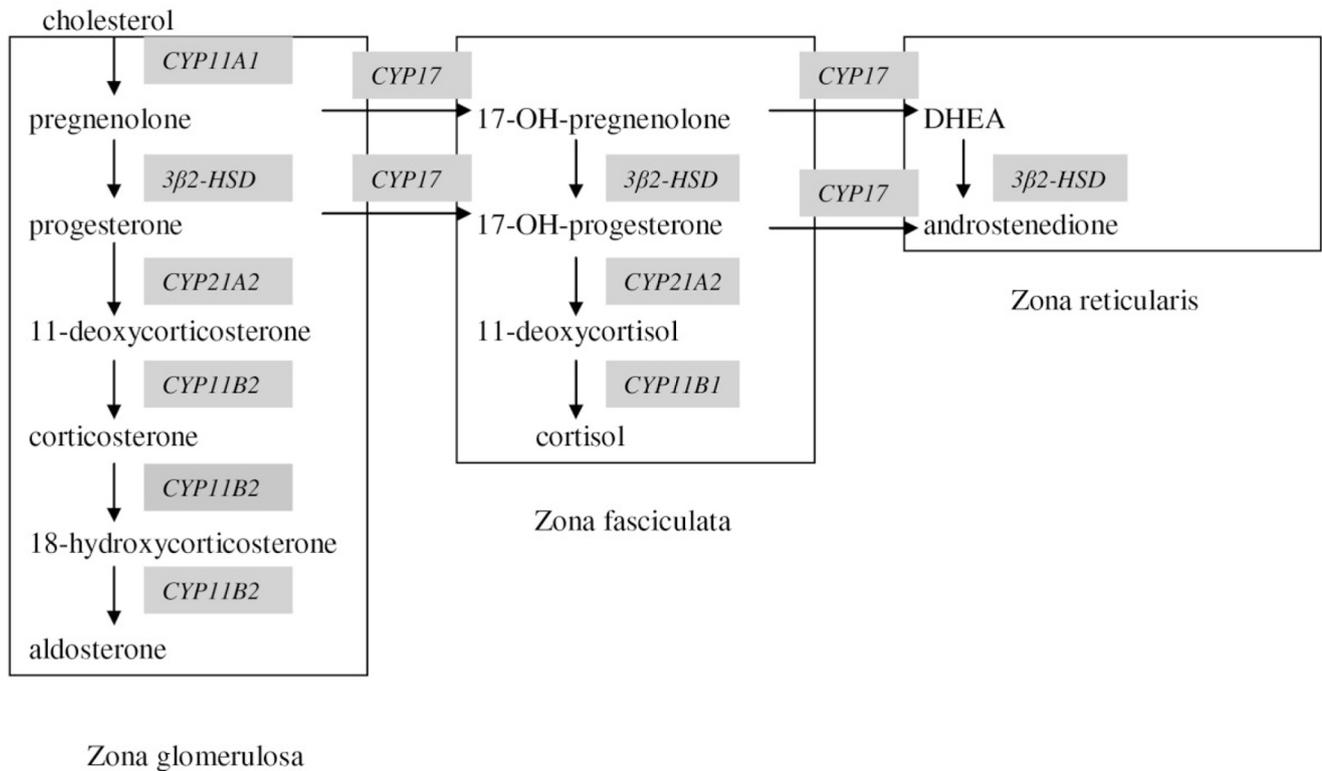


Fig. 1 Stéroïdogénèse

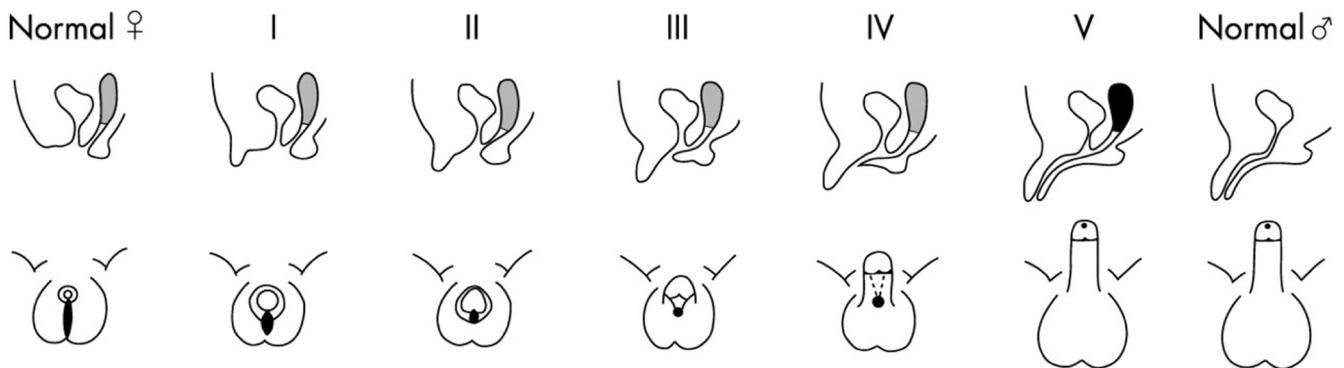


Fig. 2 Stades de Prader

est porté devant une virilisation plus ou moins complète des organes génitaux externes (Fig. 2) mais aucune gonade n'est palpée dans les bourrelets génitaux. Ce diagnostic est donc urgent à confirmer ou à éliminer, du fait du risque de déshydratation et d'insuffisance surrénalienne aiguë. Le dosage de 17 OH-progesterone affirme le diagnostic sans discussion. La réalisation d'une échographie pelvienne permet d'objectiver la présence d'un utérus, des ovaires et parfois des surrénales trop bien visibles ;

- beaucoup plus rarement, le déficit en 3 β-hydroxystéroïde déshydrogénase est responsable d'une virilisation absente

ou modérée (hypertrophie clitoridienne) chez les filles mais d'un hypospade chez les garçons. Le risque de syndrome de perte de sel est majeur. La perte de sel qui accompagne l'insuffisance surrénalienne néonatale peut engager le pronostic vital. Elle doit être dépistée par une surveillance clinique et si besoin des ionogrammes sanguins et urinaires. Elle est prévenue au moindre doute par un traitement substitutif gluco- et minéralo-corticoïde ;

- le déficit en 11 β-hydroxylase entraîne une hypertrophie clitoridienne chez les filles. Les garçons n'ont pas d'anomalie génitale. Il n'y a pas de perte de sel.

Les ADS 46,XX qui ne sont pas des hyperplasies congénitales des surrénales sont très rares

- L'expression de gènes de la détermination masculine peuvent être à l'origine de la virilisation d'un fœtus 46,XX, par exemple la translocation du gène SRY sur l'un des X ou la duplication du gène SOX 9. Aucune gonade n'est palpée et il existe une virilisation variable. La mesure des concentrations d'AMH permet d'évaluer la présence de tissu testiculaire [3] ;
- exceptionnellement, le déficit en aromatase placentaire et fœtale (enzyme responsable de la conversion périphérique de la testostérone en estradiol) est responsable d'une virilisation en fin de grossesse de la mère et du fœtus et de l'absence de production d'estrogène chez la fille. Chez le nouveau-né, la testostérone est élevée, l'AMH basse et les androgènes surrénaliens normaux.

Le diagnostic étiologique d'une ADS 46,XX doit être fait.

Une gonade au moins est palpée, le caryotype contient de l'Y, il s'agit d'une ADS 46,XY ou 45,X/46,XY

Dans la moitié des cas environ, aucun diagnostic étiologique ne sera fait. La présence ou non de dérivés müllériens à l'échographie pelvienne et les concentrations d'AMH distinguent les anomalies de la production ou de la réceptivité à la testostérone (AMH normale, pas d'utérus), des dysgénésies testiculaires où les gonades ont sécrété et sécrètent insuffisamment de testostérone et d'AMH (l'utérus n'a pas régressé). Le phénotype est variable, d'un phénotype féminin complet à un hypospade périnéal ou scrotal. Les gonades sont situées dans les bourrelets génitaux, en position plus ou moins haute, dans la région inguinale ou en position abdominale.

Les ADS 46,XY par défaut de production de la testostérone

Elles sont très rares. Les déficits enzymatiques en 17 bêta-hydroxystéroïde deshydrogénase, enzyme testiculaire qui convertit la delta 4 androsténone en testostérone donnent un phénotype très féminin avec des gonades inguinales. Le rapport T/D4 fait le diagnostic. Les anomalies du gène du récepteur de la LH sont exceptionnelles.

Les ADS 46,XY par défaut d'action ou de réceptivité de la testostérone

Les mutations du récepteur des androgènes peuvent donner des tableaux cliniques très différents. Le déficit complet (insensibilité complète aux androgènes) est à l'origine d'un

phénotype féminin et parfois diagnostiqué à la naissance devant une hernie inguinale. La testostérone et l'AMH sont normales pour un enfant 46,XY. L'insensibilité partielle aux androgènes associe différents tableaux cliniques avec généralement un hypospade postérieur, une ectopie testiculaire et un micropénis. La testostérone, l'AMH et la LH sont classiquement élevées, mais parfois dans les normes. Le déficit en 5-alpha réductase donne le plus souvent un phénotype très féminin et deux gonades inguinales. Classiquement, le dosage de la dihydrotestostérone (DHT) ne s'élève pas proportionnellement au taux de testostérone.

Les dysgénésies testiculaires

Elles sont en rapport avec des mutations des gènes de la détermination gonadique (voir chapitre Y Morel). Elles sont isolées ou associées à d'autres anomalies. Elles peuvent être partielles ou complètes. La testostérone et l'AMH sont le plus souvent basses. Les mutations de WT1 sont responsables du syndrome de Frasier (dysgénésie gonadique et syndrome néphrotique) et du syndrome de Denys Drash (dysgénésie gonadique, sclérose glomérulaire et focale, tumeurs de Wilms), ce qui nécessite une surveillance néphrologique attentive chez les nouveau-nés ADS porteurs de dysgénésie gonadique 46,XY. Les mutations de SF1 ne donnent le plus souvent pas d'insuffisance surrénalienne et une dysgénésie gonadique plus ou moins marquée. Le phénotype génital est ambigu ou féminin avec parfois un utérus. Une duplication DAX a été décrite chez des patients 46,XY. Ces duplications partielles du bras court de l'X (Xp21.3) sont responsables d'une dysgénésie gonadique. La dysplasie campomélique (haplo-insuffisance du gène Sox9) est caractérisée par des anomalies osseuses et une dysgénésie gonadique.

Les dysgénésies gonadiques asymétriques 45, X/46,XY

Sur le plan du phénotype génital, il existe un hypospadias associé à des bourrelets asymétriques, une seule gonade palpable et un héli-utérus sur l'échographie. Le caryotype confirme la mosaïque. Le choix de sexe est difficile [1]. Un bilan général est nécessaire pour rechercher une cardiopathie valvulaire, une anomalie rénale (rein en fer à cheval).

Les ADS non hormonaux

Des anomalies du développement génital sont observées dans de nombreux syndromes malformatifs. Mais l'hypospade est aussi une malformation fréquemment retrouvée chez les nourrissons porteurs de retard de croissance intra-utérin, en particulier harmonieux et sévères.

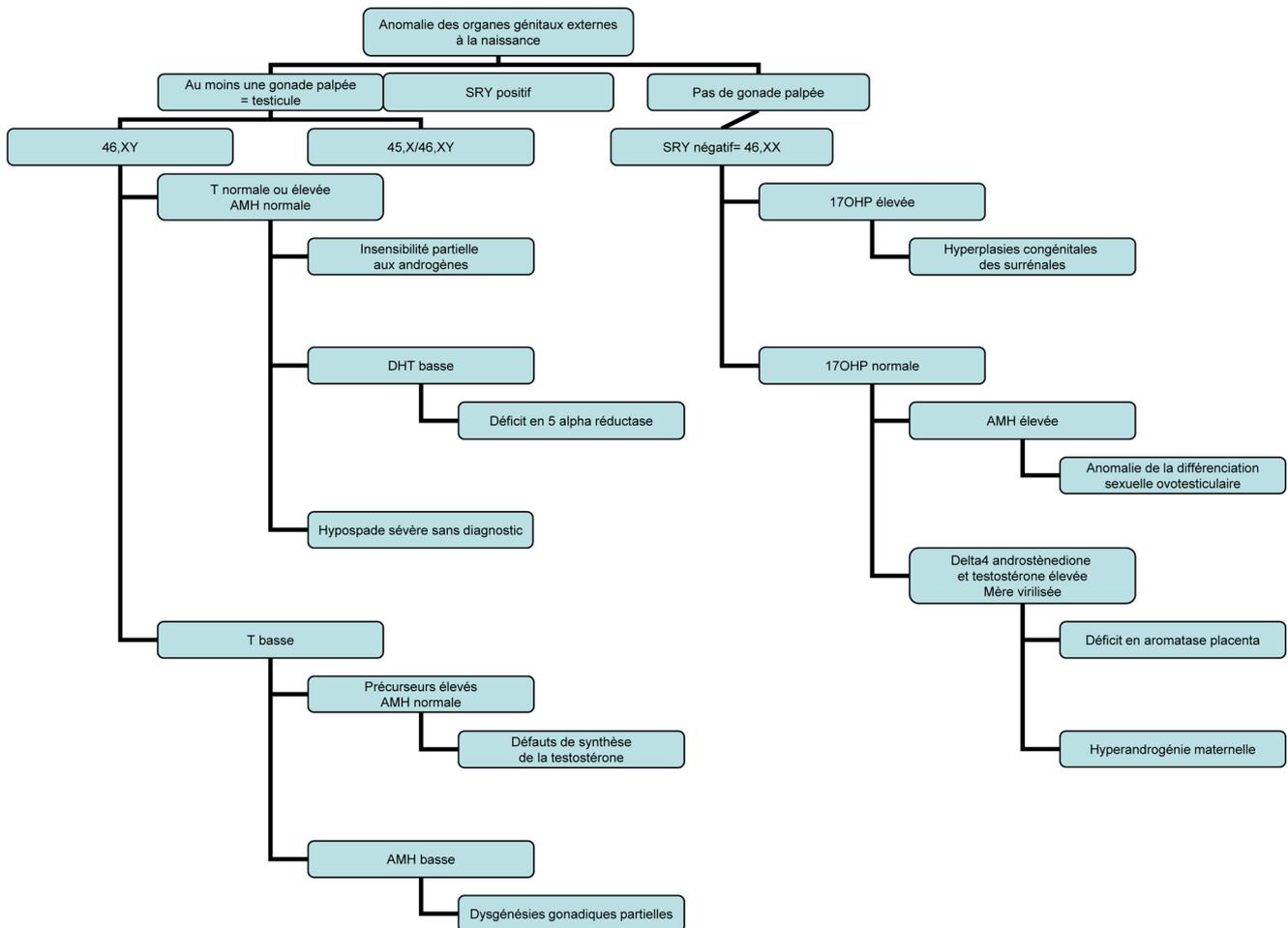


Fig. 3 Arbre diagnostique devant la découverte d'une ADS à la naissance

Les grands cadres diagnostiques des ambiguïtés sexuelles (Fig. 3)

Un transfert rapide de l'enfant dans un centre spécialisé permettra un bilan étiologique complet. La prise en charge des ADS du nourrisson est loin d'être simple. Les décisions thérapeutiques dépendent de l'anatomie des organes génitaux et des possibilités chirurgicales (cavité vaginale, utérus, taille du bourgeon génital...), du diagnostic étiologique et de l'évolution prévisible, en particulier en période post-pubertaire. Une cause précise est retrouvée chez presque toutes les ADS 46,XX, alors que chez des garçons mal virilisés (ADS 46,XY), l'enquête étiologique plus longue et délicate, n'est positive que dans la moitié des cas [5]. Le pédiatre présent au moment du diagnostic doit garder à l'esprit que la naissance d'un nourrisson porteur d'une anomalie des organes génitaux met les parents dans une situation psychologique très difficile. La façon dont la naissance d'un enfant de sexe « indéterminé » est vécue va dépendre de facteurs personnels et culturels, et influencera les rela-

tions parents-enfant et les bases de la vie psychique de l'enfant.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 91:554-63
2. Hughes IA, Morel Y, McElreavey K, Rogol A (2012) Biological assessment of abnormal genitalia. J Ped Urol 8:592-6
3. Plotton I, Gay CL, Bertrand AM, et al (2009) AMH determination is essential for the management of 46,XY DSD patients. Horm Res 72(suppl 3):365
4. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J (1974) Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. Evidence for testicular activity in early infancy. J Clin Invest 53:819-28
5. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al (2011) UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. Clin Endocrinol 75:12-26