

Prise en charge prénatale d'une anomalie des organes génitaux externes

Claire Bouvattier, Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Kremlin Bicêtre, faculté de médecine Paris Sud, Centre de référence des maladies du développement sexuel, Paris
claire.bouvattier@aphp.fr

L'incidence des anomalies du développement génital qui vont rendre difficile la déclaration du sexe à la naissance est mal connue, peut-être quelques dizaines de nouveau-nés par an en France (1). Plus fréquemment, 1 à 2 nouveau-nés pour 1000 sont porteurs d'une anomalie des organes génitaux qui nécessitera une chirurgie correctrice (2). Le diagnostic des anomalies sévères des organes génitaux externes (hypospade postérieur, cryptorchidie bilatérale ...) est de plus en plus évoqué en prénatal, de 24 à 40% des cas (3). Ceci pose la question de la prise en charge qui peut être proposée avant la naissance et du bénéfice de ce diagnostic pour la poursuite de la grossesse et la famille (demandes d'interruption médicale de grossesse). Le plus fréquemment, c'est une anomalie des organes génitaux qui est repérée à l'échographie morphologique, mais parfois le diagnostic est posé devant une discordance entre l'aspect échographique des organes génitaux externes et un caryotype pratiqué pour une autre raison. La situation varie aussi beaucoup en fonction des signes associés : les organes génitaux sont impliqués dans de très nombreux syndromes polymalformatifs. Le pronostic de l'enfant n'est pas à l'anomalie des organes génitaux, et la poursuite de la grossesse se discute différemment. Nous appellerons par le terme générique DSD (disorders of sex development ou développement sexuel différent) toutes les anomalies des organes génitaux externes ou internes, repérables ou non à l'échographie (1).

La prise en charge prénatale

Elle est multidisciplinaire et associe gynécologue, généticien, cytogénéticien, endocrinologue pédiatre, chirurgien et biologiste spécialisé. La prise en charge psychologique du couple devrait être systématique, de même qu'une grande concertation entre tous les acteurs médicaux, afin d'avoir un langage unique vis-à-vis du couple. La question est de savoir jusqu'où pousser les investigations. Il ne faut pas oublier le risque d'erreur d'interprétation de l'échographie et le faible rendement de l'exploration des hypospades (pré et postnatal <50%). Le but des investigations est le plus souvent de prévoir une prise en charge rapide du nouveau-né à la naissance tant sur le plan thérapeutique qu'étiologique et de permettre la déclaration du sexe sans délai.

La recherche du sexe foetal sur sang maternel est le premier examen proposé au couple. Cette technique a révolutionné la prise en charge prénatale des DSD. L'identification d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel en 1997 a permis le développement de techniques non invasives de détection de matériel génétique foetal (4). Cet ADN foetal, d'origine placentaire (cytotrophoblaste) est présent dans le sang maternel dès 4 semaines de grossesse, en très petite quantité : 10% de l'ADN libre circulant est d'origine foetale (5). Ses quantités augmentent pendant la grossesse et il est rapidement éliminé après la naissance. Sa détection est utilisée pour la détermination du sexe foetal, par la détection de la séquence SRY de l'Y. Si la séquence de SRY est détectée, l'enfant est un garçon (ou plutôt porteur d'un caryotype contenant SRY et le plus souvent un Y), si elle est absente, l'enfant est une fille (6). Cette technique, validée dans plusieurs pays, a une sensibilité et une spécificité de 100% autour de 8-10 semaines, et a permis d'éviter environ une amniocentèse sur 2.

Si la recherche de SRY est positive, le caryotype du foetus comprend le plus souvent de l'Y.

Rarement, la situation est simple : il existe un hypospade connu chez un ou des enfants 46,XY dans la famille. Cette situation est peu fréquente. Plusieurs choses peuvent être évaluées avant la grossesse. Est-ce qu'un diagnostic étiologique a été fait chez le cas index ? Quel est le mode de transmission de cette anomalie ? Un diagnostic prénatal est souvent possible.

Le plus souvent, une anomalie des OGE est découverte au moment où les parents questionnent le sexe de l'enfant. Le sexe ne peut pas être dit avec précision.

Parfois, l'hypospade est découvert très tard dans la grossesse et la discussion porte avec le couple sur l'intérêt/les risques d'une amniocentèse tardive. Il est possible de sursoir aux explorations prénatales et de planifier un bilan néonatal au premier jour de vie.

. L'analyse du LA est complémentaire de la description échographique des organes génitaux externes. On considère que seuls les hypospades sévères (postérieurs), responsables de coudures importantes de la verge sont visibles en échographie.

. L'amniocentèse permet

de réaliser un caryotype et de dépister une mosaïque (45,X/46,XY par exemple)

le dosage de stéroïdes peuvent être dosés dans le liquide amniotique et vont orienter parfois le diagnostic : 17-hydroxyprogestérone (17OHP), la Δ 4-androstènedione (Δ 4), la testostérone (T). Le 7-déhydrocholestérol, est très facilement prescrit devant un RCIU avec hypospade, même en l'absence de signes échographiques d'appel d'un syndrome de Smith-Lemli-Opitz (responsable le plus souvent de microcéphalie, syndactylie ...).

Les normes actuellement disponibles pour les concentrations de stéroïdes dans le liquide amniotique sont bien établies entre 14 et 18 SA. Les stéroïdes, en particulier de la fin de 2ème trimestre et du 3ème trimestre, sont plus bas et moins discriminants (revue in 7).

L'étape suivante se discute en fonction du temps (il est souvent tard au cours de la grossesse et les résultats doivent être rendus avant la naissance), faut-il aller jusqu'au séquençage ciblé de gènes d'intérêt à partir de l'ADN extraits des cultures est ciblé ? Faut-il réaliser en prénatal l'analyse d'un panel de gènes par NGS ? Dans certaines équipes, une CGH array est systématiquement réalisée en prénatal, dès qu'une anomalie morphologique fait suspecter une association syndromique. Le couple doit être informé du faible rendement des explorations étiologiques, et bien sûr du risque de fausse couche ou d'arrêt prématuré de la grossesse (0,5 à 1/100 dans les bonnes équipes) directement induit par le geste. Les explorations sont discutées avec le couple, et dépendent aussi des antécédents familiaux, des circonstances de découverte (hypospade isolé ou pas, terme auquel le diagnostic est posé) (8).

Il existe une masculinisation insuffisante d'un fœtus 46,XY ayant un testicule bien ou mal différencié. On recherchera (table 1) :

- devant une testostérone basse dans le LA

. une production insuffisante de testostérone par le testicule fœtal (déficit de la biosynthèse de la testostérone), isolée (comme dans le déficit en 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase) ou associées à une hyperplasie congénitale des surrénales (déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, en 17-hydroxylase ou en enzyme coupant la chaîne latérale du cholestérol). Tous ces défauts enzymatiques très rares sont autosomiques récessifs. Il n'existe aucune anomalie du développement du testicule, le contingent Sertolien est normal.

. une anomalie du développement du testicule (défaut de production de l'AMH et de la testostérone, appelées « dysgénésies gonadiques »). Ces maladies sont rarement récurrentes (mutation de novo) mais, dans ce cas, se transmettent sur un mode dominant. Les mutations de SF1 (un des parents hétérozygote dans 30% des cas) sont le plus souvent en cause. Certaines de ces maladies s'accompagnent d'atteintes rénales (WT1), osseuses (SOX9) ou neurologiques sévères qui peuvent faire discuter une interruption médicale de grossesse.

- devant une testostérone normale ou élevée, une action insuffisante des androgènes au niveau des tissus cibles (anomalie du récepteur des androgènes, ou défaut de la 5 α -reductase). L'insensibilité aux androgènes due à une mutation du récepteur des androgènes est une maladie liée à l'X.

L'indication du diagnostic prénatal est parfois justifiée par la crainte d'une insensibilité partielle aux androgènes, où le choix de sexe de l'enfant reste discuté à la naissance, en raison du mauvais pronostic pubertaire dans le sexe masculin (8-10).

La question de la coexistence d'un hypospade postérieur et d'un RCIU reste difficile. L'incidence des hypospades est bien plus élevée chez les fœtus hypotrophes (et le plus souvent harmonieux) que chez les fœtus macrosomes (11). Dans une cohorte de 128 nouveau-nés porteurs de DSD isolé, et ayant le même phénotype clinique (hypospade, verge courte, cryptorchidie) et biologique (testostérone normale), les enfants sans mutation du récepteur de la testostérone (AR) sont plus petits, plus légers et nés plus tôt que les enfants DSD porteurs de mutation AR, et 37% des enfants sans mutation AR sont hypotrophes vs 6% des enfants porteurs de mutation AR (12). Dans les RCIU précoces avec anomalies vasculaires placentaires, la question se pose, une fois le caractère isolé confirmé, de poursuivre les explorations hormonales...

Toute la difficulté est de savoir dire les difficultés du diagnostic et de la prise en charge des DSD, de dire, une fois, que parfois la question du choix de sexe se pose à la naissance, à un couple qui le plus souvent ignore que de telles malformations existent et qui est très secoué par les questions immédiatement posées concernant le sexe de l'enfant, son identité, sa sexualité future, sa qualité de vie (13, 14). Une prise en charge psychologique rapide est souvent nécessaire. De plus, la question de l'arrêt de la grossesse est souvent posée par les parents, au premier entretien, alors qu'aucune exploration n'a été encore réalisée.

Si la recherche de SRY est négative, le caryotype du fœtus est le plus souvent 46,XX. La situation est plus simple, tous les enfants ont un diagnostic étiologique, et le choix de sexe est toujours féminin. Il s'agit d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase dans 95% des cas. Le dosage de la 17OHP, si les parents souhaitent une amniocentèse, fait le diagnostic. Si la 17OHP est normale dans le LA, il s'agit de rares cas de DSD 46,XX ovotesticulaire. Le diagnostic est rarement fait en prénatal (15).

Conclusion

La découverte d'un hypospade lors de la grossesse, même si elle est traumatique, permet l'organisation d'une prise en charge efficace. Elle se situe dans un espace médical et psychologique difficile : ne pas nuire, ne pas inquiéter inutilement, dire, sans insister qu'il arrive que des enfants soient élevés dans un sexe qui n'est pas celui de leur chromosome, essayer de ne pas accompagner les parents dans les questions de fertilité, sexualité, trop lointaines, dire qu'on se sait pas tout... Dans certaines situations, rares, le diagnostic prénatal permet la prévention d'une insuffisance surrénale néonatale qui mettra en jeu le pronostic vital.

Références

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006;91:554-563.
2. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. Am J Hum Biol. 2000;12:151-166.
3. Adam MP1, Fechner PY, Ramsdell LA, Badaru A, Grady RE, Pagon RA, McCauley E, Cheng EY, Parisi MA, Shnorhavorian M. Ambiguous genitalia: what prenatal genetic testing is practical? Am J Med Genet A. 2012;158A:1337-1343.
4. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350:485-487.

5. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, Finning K, Soothill PW. Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early Hum Dev* 2007;83:563-566.
6. Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P, Dumez Y. First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. *Prenat Diagn*. 2001;21:1070-1074. Erratum in: *Prenat Diagn*. 2002;22:1242.
7. Morel Y, Roucher F, Plotton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77:82-89.
8. Morel Y, Mebarki F, Forest M. What are the indications for prenatal diagnosis in the androgen insensitivity syndrome, facing clinical heterogeneity of phenotypes for the same genotype. *Eur J Endocrinol* 1994;130 :325-326.
9. Bouvattier C, Mignot B, Lefèvre H, Morel Y, Bougnères P. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3310-3315.
10. 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 Jul 12: Epub ahead of print.
11. Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *J Pediatr Surg*. 2008;43:358-361.
12. Lek N, Miles H, Bunch T, Pilfold-Wilkie V, Tadokoro-Cuccaro R, Davies J, Ong KK, Hughes IA. Low frequency of androgen receptor gene mutations in 46 XY DSD, and fetal growth restriction. *Arch Dis Child*. 2014;99:358-361.
13. Cheikhelard A, Luton D, Philippe-Chomette P, Leger J, Vuillard E, Garel C, Polak M, Nessmann C, Aigrain Y, El-Ghoneimi A. How accurate is the prenatal diagnosis of abnormal genitalia? *J Urol*. 2000;164:984-987.
14. Pinhas-Hamiel O, Zalel Y, Smith E, Mazkereth R, Aviram A, Lipitz S, Achiron R. Prenatal diagnosis of sex differentiation disorders: the role of fetal ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4547-4553.
15. Morel Y, Mallet D, Menassa R. La différenciation sexuelle du foetus. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*. 2006, hors série, 2-10.

Table 1

Intérêt du dosages des stéroïdes dans le LA pour le diagnostic des principales causes d'hypospade chez un foetus masculin

- T normale ou élevée dans le LA

Anomalies du métabolisme de la testostérone (déficit en 5 α -réductase)

Insensibilité partielle aux androgènes

Hypospades associés à des malformations

Hypospades associés à un RCIU

- T basse et précurseurs normaux dans le LA

Mosaïque 46,XY/45,X

Dysgénésies gonadiques (anomalies de SF1, WT1, duplication de DAX1 ou Wnt4, SOX9...)

Mutation du récepteur de LH (agénésie des cellules de Leydig)

Déficit en 7-déhydrocholestérol réductase (syndrome SLO)

- T basse et précurseurs bas dans le LA

Hyperplasie lipoïde des surrénales (mutation du gène StAR)

Déficit en 17 β -hydroxylase/17-20 desmolase (mutation de CYP17)

- T basse et précurseurs élevés dans le LA

Déficit en 3 β -HSD (17OHP et 17OHprégnenolone élevées)

Déficit en 17 β -HSD de type 3 (Δ 4 élevée)