

Que faire en cas de clitoris augmenté de volume chez une petite fille ?

What should be done in clitoral hypertrophy ?

Claire Bouvattier, endocrinologue pédiatre, Lise Duranteau, endocrinologue gynécologue, Hôpital Bicêtre, faculté de médecine Paris Sud, 74 avenue du général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre. Centre de référence des maladies rares du développement génital.

[claire.bouvattier@aphp.fr](mailto:claire.bouvattier@aphp.fr)

[lise.duranteau@aphp.fr](mailto:lise.duranteau@aphp.fr)

L'augmentation de taille du clitoris est le plus souvent découverte à la naissance ou au moment de l'examen clinique du nouveau-né à la maternité. Sa découverte nécessite un examen clinique précis : existe-t-il une fusion postérieure des grandes lèvres, voit-on bien le vagin et l'urètre ? Les bourrelets génitaux sont-ils striés transversalement ou lisses (Figure 1). La palpation d'une gonade, dans les bourrelets ou le canal inguinal, même chez un bébé au phénotype très féminin, signe la présence d'un testicule, avant même le résultat du caryotype. Cette situation est rare mais nécessite de sursoir à la déclaration du sexe de l'enfant à l'état civil. L'examen clinique du nouveau-né doit être complet. La découverte d'une hypertrophie clitoridienne, isolée ou non, nécessite un bilan étiologique rapide. Elle est souvent source d'une grande inquiétude des parents.

Un interrogatoire détaillé des parents recherche des anomalies des organes génitaux externes chez les collatéraux, des décès en période néonatale, des cas familiaux d'infertilité ou de gynécomastie, une consanguinité. La prise de traitements maternels pendant la grossesse et la profession des parents seront notées.

L'analyse des chromosomes sexuels par FISH ou PCR permet très rapidement le diagnostic du sexe chromosomique. Un caryotype sera aussi réalisé. Un bilan biologique est réalisé le premier jour de vie. La recherche d'un défaut de la stéroïdogénèse surrénalienne est systématique (Figure 2) et la 17OHP un examen indispensable. Les dosages de cortisol, ACTH, et rénine éliminent une insuffisance surrénale (1). La testostérone, l'AMH et la  $\Delta 4$  sont aussi mesurées. L'échographie pelvienne peut aider au diagnostic et recherche des dérivés Müllériens (partie haute du vagin, utérus) et les gonades. Elle sera parfois plus tard complétée par une IRM pelvienne ou une endoscopie.

1. Le plus souvent, aucune gonade n'est palpée. Il faut en premier lieu, éliminer la plus fréquente (>95% des cas) des hyperplasies congénitales des surrénales (HCS), groupe de

maladies autosomiques récessives de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens chez une fille 46,XX : *le déficit en 21-hydroxylase* (Figures 1 et 2). La prévalence de l'HCS par déficit en 21-hydroxylase est de 1/16 000 naissances en France. Une cinquantaine d'enfants des deux sexes vont donc naître chaque année.

Le diagnostic est simple: il est posé chez les filles devant une anomalie des organes génitaux externes, qui va d'une hypertrophie clitoridienne modérée à un phénotype masculin complet, sans gonade palpée. Il ne doit pas y avoir de retard diagnostique chez les filles: l'examen des organes génitaux externes fait partie de l'examen de sortie de la maternité. Au moindre doute, un dosage de 17OHP, marqueur de la maladie, est prescrit. Il existe dans deux tiers des cas un déficit en aldostérone responsable d'une perte de sel et d'une déshydratation survenant à la fin de la première semaine de vie (1). La maladie est dépistée en France depuis 1996. Les garçons porteurs de déficit en 21-hydroxylase n'ont pas d'anomalie des organes génitaux externes, et sont dépistés par le dosage de 17OHP sur buvard. Une étude française récente, concernant les années 1996-2003, a évalué le bénéfice de ce dépistage : sa valeur prédictive positive est faible, 2.3% (mais s'élève à 30% si l'on enlève les prématurés), avec une sensibilité de 93.5% et une spécificité de 99.7%. Le nombre de faux positifs est très élevé chez les prématurés. Dans cette étude, dans 42% des cas, le dépistage a permis le diagnostic d'HCS, les autres cas étant des filles diagnostiquées cliniquement avant le résultat, ou des cas familiaux. L'annonce du diagnostic, de ses conséquences, et de la prise en charge de cette maladie chronique, est faite par le pédiatre. La grande anxiété des parents, générée par le risque d'insuffisance surrénale, en particulier chez les nourrissons, doit être allégée par une prise en charge psychologique si nécessaire, et surtout par l'enseignement de mesures préventives thérapeutiques. L'éducation familiale est importante, les doses d'hydrocortisone seront doublées ou triplées en cas de fièvre, de vomissements, d'infection, de chirurgie, de traumatisme sévère. L'injection d'urgence d'hydrocortisone IM est enseignée. Les objectifs du traitement médical sont simples : éviter l'insuffisance surrénale aiguë, permettre une croissance staturo-pondérale normale, et diminuer, chez les filles, l'hyperandrogénie. Les critères d'évaluation du traitement sont d'abord cliniques. La vitesse de croissance et la courbe de poids reflètent l'équilibre thérapeutique. La TA doit être normale pour l'âge. La normalisation de la 17OHP signe un traitement excessif. La testostérone doit être normalisée

chez les filles, c'est elle qui fait pousser le clitoris. La mesure de la rénine permet d'équilibrer le traitement minéralocorticoïde.

D'autres déficits de la stéroïdogénèse, le *déficit en 11 $\beta$  hydroxylase* et le *déficit en 3 $\beta$  hydroxystéroïde deshydrogénase* peuvent donner une hypertrophie clitoridienne à la naissance. Ils sont rares.

Les causes d'hypertrophie du clitoris chez une fille 46,XX à 17OHP normale sont rares. On appelle maintenant *anomalie du développement sexuel ovotesticulaire* (ancien hermaphrodisme vrai) la présence chez un enfant de tissu testiculaire (présence de tubes séminifères) et ovarien (présence de follicules) (2). Le diagnostic est posé sur les dosages de testostérone et d'hormone anti Müllérienne (AMH, sécrété par les cellules de Sertoli) (Figure 3). Il existe souvent un utérus. Le choix de sexe dépend du phénotype, très variable, et des possibilités de gonadectomie sélective.

Les *causes materno-fœtales* d'hypertrophie du clitoris sont exceptionnelles (déficit en aromatasé placentaire, tumeur maternelle ovarienne ou surrénalienne bénigne ou maligne).

2. Parfois il existe une augmentation de volume du clitoris mais une ou deux gonades sont palpées : le bébé est 46,XY. Pendant la vie fœtale, la masculinisation du fœtus masculin a été incomplète (Figure 3). Dans ces rares cas, la décision du choix du sexe du nourrisson est difficile (organes génitaux externes peu développés) et dépend de l'anatomie des organes génitaux externes et internes, du diagnostic étiologique et de ce qui est connu de l'évolution pubertaire de ces anomalies. Les informations sur l'anomalie génitale, le caryotype et les résultats génétiques, la prise en charge médico-chirurgicale, le pronostic pubertaire, la fertilité sont expliqués aux parents au cours de plusieurs consultations, ces rencontres permettant de transmettre les informations à un rythme qu'il faut s'efforcer d'adapter à chaque famille.

Si l'anomalie de développement est très précoce, le testicule a peu produit testostérone et AMH, l'utérus et le vagin ont persisté (Figure 3). C'est la grande famille diagnostique des dysgénésies gonadiques. La moitié est expliquée sur le plan moléculaire (gènes du développement testiculaire). Quand l'anomalie du développement est plus tardive, la production d'AMH a fait régresser l'utérus, et le fœtus n'a pas produit suffisamment de

testostérone ou n'y est pas sensible : on recherchera un défaut de production ou de réceptivité de la testostérone (3). Le profil biologique de ces maladies est spécifique, l'échographie pelvienne confirme l'absence d'utérus. L'analyse de panels de gènes en cause par les techniques récentes de NGS (next génération sequencing) permet de faire le diagnostic (4).

Les questions autour du timing de la chirurgie :

Chez toutes les petites filles nées avec un clitoris augmenté de volume, la question qui se pose actuellement est celle de la chirurgie. Depuis de nombreuses années, celle-ci est proposée avant l'âge d'un ou deux ans. Les données à long terme, connues en particulier pour de grandes cohortes de femmes porteuses d'HCS, montrent qu'une seconde chirurgie (souvent moins importante que la chirurgie initiale) est très souvent nécessaire à la puberté, et que la sexualité et la fertilité de ces femmes est compliquée. Même si la chirurgie précoce n'est pas pourvoyeuse de toutes les difficultés de ces patientes devenues adultes, et même si cette chirurgie a fait des progrès, elle est probablement une part du problème (5, 6). Est-il nécessaire d'opérer avant 1 an une petite fille porteuse d'une hyperplasie congénitale des surrénales, sous prétexte que l'hypertrophie clitoridienne est visible et gênante pour les parents, et que le vagin n'est pas ouvert au périnée ? Est-il impossible de proposer de repousser l'opération jusqu'à ce que l'enfant soit en mesure d'exprimer son identité sexuée, puisse être informé, à hauteur de son discernement, sur les opérations envisagées et puisse ainsi exprimer une opinion (quand ?). Est-il plus difficile chirurgicalement de faire une vaginoplastie à 10 ans qu'à 2 ans? Beaucoup de ces questions sont non résolues encore. D'autant plus que nous ne connaissons pas l'avenir psychologique d'enfants ayant des organes génitaux anormaux non opérés, peut être dépendant du regard de ses parents et de la société.

## Références

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 4133-60.

2. Eggers S, Ohnesorg T, Sinclair A. Genetic regulation of mammalian gonad development. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10: 673-83.
3. Hughes IA, Davies JD, MacDougall J, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012;380:1419-28.
4. Achermann JC, Domenice S, Mendonca BB, et al. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. *Nat Rev Endocrinol* 2015;5: 1-11.
5. Yau M, Khattab A, Poppas D, Ghizzoni L, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia: Unresolved Issues. *Front Horm Res.* 2016;46:184-95.
6. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, Bouvattier C, Braga LH, Caldamone AC, Duranteau L, El Ghoneimi A, Hensle TW, Hoebeke P, Kaefer M, Kalfa N, Kolon TF, Manzoni G, Mure PY, Nordenskjöld A, Pippi Salle JL, Poppas DP, Ransley PG, Rink RC, Rodrigo R, Sann L, Schober J, Sibai H, Wisniewski A, Wolffenbuttel KP, Lee P. **Surgery** in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016 Jun;12(3):139-49.

Figure 1 : hypertrophie clitoridienne : déficit en 21 hydroxylase

Figure 2 : stéroïdogénèse surrénalienne

Figure 3 : différenciation sexuelle

## Résumé

L'hypertrophie clitoridienne est une variation/anomalie du développement des organes génitaux externes peu fréquente qui nécessite un bilan soigneux. Elle ne doit jamais être négligée parce qu'elle peut révéler une pathologie congénitale qui aura des conséquences vitales immédiate et futures en terme d'estime de soi, de sexualité et de fertilité. Ceci justifie une prise en charge précoce multidisciplinaire et un accompagnement psychologique soigneux.

## Summary

Clitoral hypertrophy is an infrequent variation/disorder of the sex development which requires a careful assessment. It should never be disregarded because it can reveal a congenital pathology that will have immediate vital consequences and result in low self-esteem, sexuality and fertility. This justifies an early multidisciplinary care and careful psychological support.

