

Université de Nantes
U.F.R de Médecine
Ecole de Sages-Femmes de Nantes
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

**PRISE EN CHARGE DES NOUVEAU-NES
PRESENTANT UNE ANOMALIE DE
DEVELOPPEMENT DES ORGANES GENITAUX**

A propos de cinq cas et revue de la littérature

Mémoire présenté et soutenu par

Amélie Langlais

Née le 22 septembre 1991

Directeur de mémoire : Pr LECLAIR MD.

Années universitaires 2012-2016

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier tout particulièrement :

Monsieur le Professeur Leclair pour avoir accepté la direction de ce mémoire et pour l'aide qu'il m'a apportée.

Madame Garnier pour ses conseils et ses relectures attentives.

Mes parents et mes sœurs pour m'avoir soutenue tout au long de mes études.

Victoire pour son soutien et son amitié indéfectible depuis ces six dernières années.

Toute ma promotion grâce à qui vivre ces quatre années a été un vrai plaisir.

LISTE DES ABREVIATIONS

17 OHP : 17 hydroxyprogestérone
Δ4A : delta 4 androstènedione
ADS : anomalie du développement sexuel
AFU : Association Française d'Urologie
AMH : anti-mullerian hormone
CAIS : complete androgen insensitivity syndrome
DHT : dihydrotestostérone
DSD : disorders of sex development
FSH : follicle stimulating hormone
HAS : Haute Autorité de Santé
HCS : hyperplasie congénitale des surrénales
LH : luteinizing hormone
OGE : organes génitaux externes
OGI : organes génitaux internes
PAIS : partial androgen insensitivity syndrome
SRY : sex-determining region of Y chromosome

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : GENERALITES.....	2
I. Physiologie de la différenciation sexuelle	2
1. Sexe génétique.....	2
2. Sexe gonadique.....	2
3. Développement des organes génitaux internes (OGI).....	3
4. Développement des organes génitaux externes (OGE)	3
II. Anomalies de la différenciation sexuelle.....	3
1. 46 XY DSD (anciennement pseudo-hermaphrodisme masculin).....	4
2. 46 XX DSD (anciennement pseudo-hermaphrodisme féminin)	4
2.1 Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).....	5
2.2 Autres causes possibles de 46 XX DSD	5
3. DSD lié aux chromosomes sexuels.....	6
III. Diagnostic.....	6
1. Découverte	6
2. Interrogatoire	6
3. Examen clinique	7
4. Examens para-cliniques.....	8
5. Cadre juridique	8
IV. Traitement	9
1. Notion concernant le sexe d'élevage	9
2. Déficit hormonal.....	10
2.1 Cas de l'HCS	10
2.2 Autres cas.....	10
3. Génitoplastie féminisante.....	11
4. Génitoplastie masculinisante	12
PARTIE 2 : ETUDE DE CAS CLINIQUES	13
I. Objectif.....	13
II. Méthode et analyse des dossiers	13
III. Cas cliniques	13

1. Premier cas : Louis	13
2. Deuxième cas : Alice	16
3. Troisième cas : Emma	18
4. Quatrième cas : Inès.....	20
5. Cinquième cas : Nathan.....	21
IV. Résultats.....	23
1. Concernant les enfants atteintes d’HCS.....	23
2. Concernant les deux autres enfants.....	24
 PARTIE 3 : DISCUSSION	 26
I. Comparaison avec les données de la littérature	26
1. Sexe d’élevage	26
1.1 Recommandations concernant les pathologies de notre étude	26
1.2 Réflexion sur la décision du sexe d’élevage.....	28
2. Chirurgie.....	29
2.1 Génitoplastie féminisante.....	29
2.2 Génitoplastie masculinisante	30
2.3 Gonadectomie	31
3. Suivi médical et chirurgical.....	31
II. Devenir à long terme	33
1. Conséquences physiques.....	33
1.3 Problèmes urinaires	33
1.4 Aspect des OGE et rapports sexuels	33
1.5 Fertilité.....	34
2. Conséquences psychologiques	35
2.1 Identité sexuelle – identité de genre.....	35
2.2 Annonce aux parents.....	36
2.3 Annonce aux enfants	38
III. Quel intérêt pour les sages-femmes ?	39
1. Dépistage des situations à risque en anténatal.....	39
2. Examen à la naissance et accompagnement des parents	41
3. Retour à la maison.....	42
3.1 Pathologie ignorée à la sortie de la maternité	42
3.2 Pathologie connue à la sortie de la maternité	43
 CONCLUSION	 44

BIBLIOGRAPHIE.....45

ANNEXES.....49

INTRODUCTION

Anciennement appelées « pseudo-hermaphrodisme », « intersexe » ou « ambiguïté sexuelle », les anomalies du développement sexuel, ainsi nommées depuis la réunion de consensus tenue à Chicago en 2006, sont des événements rares qui affectent 1/4500 enfant à la naissance. Ces anomalies sont dues à des étiologies multiples, la plus fréquente et la plus connue des professionnels de santé étant l'hyperplasie congénitale des surrénales.

La naissance d'un enfant atteint d'une anomalie de développement est une situation difficile et douloureuse pour les parents qui pensaient accueillir un enfant en bonne santé. C'est aussi une situation complexe pour l'équipe médicale qui doit faire l'annonce aux parents et tenter de répondre aux questions que cette situation suscite.

Nous nous sommes donc demandé quelle était la prise en charge de ces enfants sur un plan médical et chirurgical ? Quel était le devenir à long terme de ces enfants ? Et quelle peut être la place de la sage-femme dans ces situations ?

Ce mémoire a donc pour objectif de répondre à ces interrogations. Dans un premier temps nous approfondirons nos connaissances sur les anomalies de développement des organes génitaux. Puis dans une deuxième partie, nous réaliserons une étude descriptive rétrospective de cas cliniques d'enfants présentant des anomalies de développement des organes génitaux. Nous comparerons dans notre discussion la prise en charge de ces enfants aux données de la littérature, nous aborderons également les complications qui peuvent survenir chez ces enfants, ainsi que l'impact de l'annonce chez les enfants comme chez les parents. Enfin, nous décrirons la place que la sage-femme peut prendre dans de telles situations.

PARTIE 1 : GENERALITES

I. Physiologie de la différenciation sexuelle

Jusqu'à environ six semaines de grossesse l'embryon est de sexe indifférencié.

La différenciation sexuelle consiste en une succession d'étapes qui permettront à l'embryon d'évoluer d'un stade indifférencié à un fœtus masculin ou féminin : la gonade primitive va se différencier, les organes génitaux internes vont se former, et les organes génitaux externes se développer.

Elle ne s'achèvera qu'à la puberté avec l'acquisition des caractères sexuels secondaires et des fonctions de reproduction.

1. Sexe génétique

La présence ou l'absence de certains gènes entraîne la différenciation des gonades en testicule ou en ovaire.

Le caryotype 46 XY étant celui entraînant un phénotype masculin, on pense naturellement au chromosome Y et au gène SRY (sex determining region of Y chromosome). Il n'est toutefois pas le seul responsable de cette différenciation masculine.

D'autres gènes, présents sur des autosomes, ont été mis en évidence lors de ce processus [1]:

- SOX 9 (chromosome 17) : il permet la différenciation testiculaire et la différenciation des cellules de Sertoli,
- SF1 (chromosome 9) : il est exprimé dans toutes les cellules de la stéroïdogénèse, donc dans les cellules de Leydig,
- WT1 (chromosome 11) : il est impliqué dans l'apparition et la différenciation de la gonade primitive, il est également exprimé dans les cellules de Sertoli.

2. Sexe gonadique

La différenciation testiculaire commence à la sixième semaine de gestation. Elle permet ainsi l'apparition des cellules de Sertoli et de Leydig sécrétant respectivement l'AMH (anti-mullerian hormone) et la testostérone.

Au-delà de la huitième semaine, si aucun signal en faveur d'une différenciation testiculaire n'est émis, la gonade primitive se différenciera en ovaire.

3. Développement des organes génitaux internes (OGI)

Jusqu'à la huitième semaine de gestation, le système uro-génital est double : il est constitué des canaux de Wolff (issus du mésonéphros) et des canaux de Müller (issus du paramésonéphros).

Sous l'action de l'AMH les canaux de Müller vont disparaître au profit des canaux de Wolff. Ces derniers donneront naissance aux canaux épидидymaires, aux canaux éjaculateurs et aux vésicules séminales. La testostérone participe également à la différenciation des canaux de Wolff.

En l'absence d'AMH, les canaux de Wolff régressent et les canaux de Müller persistent. Ils formeront les trompes de Fallope, l'utérus ainsi que la partie supérieure du vagin.

4. Développement des organes génitaux externes (OGE)

L'aspect des OGE reste indifférencié jusqu'à neuf semaines : ils sont formés par le tubercule génital, les replis uro-génitaux et les bourrelets labio-scrotaux.

La masculinisation des OGE est liée à une circulation systémique de la testostérone. Toutefois la testostérone, pour être efficace sur les organes périphériques, doit tout d'abord être transformée en dihydrotestostérone (DHT) grâce à une enzyme : la 5 α -réductase de type 2 (il existe d'autres iso-enzymes mais elles n'interviennent pas pendant cette étape). La DHT se fixera ensuite aux récepteurs aux androgènes présents sur les tissus cibles.

Ainsi le tubercule génital et les replis uro-génitaux vont s'allonger pour former le pénis, et les bourrelets labio-scrotaux vont fusionner pour former le scrotum. Les testicules achèveront leur descente dans le scrotum au neuvième mois de grossesse.

La féminisation des OGE réside quant à elle en l'absence de DHT. Le tubercule génital formera alors le clitoris, les replis uro-génitaux les petites lèvres et les bourrelets labio-scrotaux les grandes lèvres.

II. Anomalies de la différenciation sexuelle

Depuis la réunion de consensus tenue à Chicago en 2006 [2], on ne parle plus d'hermaphrodisme ou de pseudo-hermaphrodisme, ni d'ambiguïté. Ces termes étaient perçus

comme péjoratifs par les patients et pouvaient rendre difficile la compréhension de l'atteinte de l'enfant par les parents.

On utilise désormais le terme d'anomalie du développement sexuel (ADS) ou DSD (disorders of sex development) qui englobe toutes affections congénitales dans lesquelles le développement du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique est anormal.

1. 46 XY DSD (anciennement pseudo-hermaphrodisme masculin)

Lors d'un défaut de développement chez un individu de caryotype 46 XY, on observe un défaut voire une absence de virilisation.

Ceci peut être dû à :

- un mauvais développement testiculaire (lié aux mutations affectant les gènes impliqués dans la différenciation testiculaire) pouvant mener à une dysgénésie gonadique ou à un ovotestis,
- une déficience en androgènes (dû à un déficit en 5 α -réductase, un défaut de biosynthèse des androgènes),
- une insensibilité (complète ou partielle) aux androgènes par mutation du récepteur aux androgènes,
- une persistance des canaux de Müller par mutation des récepteurs à l'AMH (« homme à utérus ») [3].

Le phénotype présenté par ces individus est très variable, pouvant aller d'un phénotype masculin marqué par un hypospade distal (orifice urétral s'abouchant à la face ventrale du gland) jusqu'à un phénotype purement féminin (dysgénésie gonadique, insensibilité complète aux androgènes).

2. 46 XX DSD (anciennement pseudo-hermaphrodisme féminin)

Chez les individus 46 XX, on observe une virilisation qui peut être plus ou moins importante. Les différents stades de virilisation sont définis par la classification de Prader (cf. annexe 1).

La principale étiologie de cette anomalie de développement est l'hyperplasie congénitale des surrénales même si d'autres causes sont possibles.

2.1 Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)

L'HCS est une maladie autosomique récessive dans laquelle on observe le plus souvent un déficit en 21 hydroxylase (codée par le gène CYP21A2 du chromosome 6).

Selon les mutations responsables de ce déficit, une forme dite « perte de sel » ou « virilisante pure » pourront être retrouvées.

La forme perte de sel est la plus fréquente : elle représente les deux tiers des enfants atteints d'HCS [4]. C'est aussi la forme dont le diagnostic doit être le plus rapide en raison du risque de déshydratation grave.

Dans les deux formes, on observe une virilisation des individus de caryotype 46 XX.

En effet, le déficit en 21 hydroxylase va réorienter la synthèse des stéroïdes surrénaliens vers la synthèse des androgènes (cf annexe 2).

D'autres déficits enzymatiques, plus rares, peuvent entraîner une virilisation. C'est le cas des déficits en 11 β hydroxylase et en 3 β déshydrogénase. Ce sont alors d'autres gènes qui sont affectés.

L'HCS est la seule pathologie pour laquelle il existe un traitement prénatal pour empêcher la virilisation du fœtus féminin [5].

Une détermination du sexe fœtal est réalisée à six semaines d'aménorrhée. Si le caryotype révèle un fœtus de sexe féminin, un traitement par dexaméthasone est mis en place. A douze semaines d'aménorrhée, une biopsie de trophoblaste est proposée au couple afin de réaliser une analyse moléculaire du gène CYP21A2. Si le fœtus est atteint, le traitement par dexaméthasone est poursuivi jusqu'à l'accouchement ; si l'analyse moléculaire révèle un fœtus hétérozygote ou homozygote sain le traitement est arrêté [6].

2.2 Autres causes possibles de 46 XX DSD

Elle peut également être due à :

- une translocation du gène SRY sur le chromosome X issu du père, la gonade est alors un ovotestis,
- une hyperandrogénie maternelle d'origine endogène (lutéomes, kystes lutéiniques de la grossesse, tumeur de l'ovaire ou surrénalienne) ou exogène (prise de médicaments androgéniques pendant la grossesse).

Ces causes sont toutefois beaucoup plus rares [3].

3. DSD lié aux chromosomes sexuels

Cette catégorie regroupe les anomalies de nombres des chromosomes sexuels (syndrome de Turner : 45 X, syndrome de Klinefelter : 47 XXY) ainsi que les mosaïques (45 X/46 XY ou 46 XX/46 XY).

III. Diagnostic

1. Découverte

Le diagnostic d'une anomalie du développement sexuel peut se faire en prénatal :

- lorsqu'un cas familial est connu, ce qui est surtout le cas pour les HCS,
- lorsqu'il existe une discordance entre le sexe chromosomique obtenu lors d'une amniocentèse et le sexe vu à l'échographie morphologique.

La découverte se fait le plus souvent à la naissance, pendant l'examen néonatal, lorsque :

- on ne peut pas établir clairement qu'il s'agit d'une fille ou d'un garçon,
- un hypospade ou une cryptorchidie bilatérale sont retrouvés,
- des masses sont palpées au niveau inguinal chez un enfant apparemment de sexe féminin.

2. Interrogatoire

Il est important de rechercher auprès des parents tout antécédent ou évènement survenu au cours de la grossesse qui pourrait aider à orienter le diagnostic.

Ainsi il faudra rechercher dans les antécédents familiaux la présence d'infertilité, d'aménorrhée, d'hypospade, d'ADS, de décès d'enfants en bas âge.

Au niveau des antécédents personnels du couple, il faudra se renseigner sur le recours ou non aux techniques d'assistance médicale à la procréation, si la femme a eu un traitement médicamenteux pendant sa grossesse (surtout si les médicaments sont à risque androgénique

comme certains progestatifs) ou si elle a été exposée à des produits toxiques (perturbateurs endocriniens), ou si les parents ont des liens de consanguinité.

3. Examen clinique

L'examen clinique doit être complet et précis. Il doit rassembler le maximum d'informations.

Tout d'abord il faut évaluer l'état général de l'enfant afin de mettre en évidence ou d'écarter une possible situation d'urgence telle qu'une déshydratation importante dans le cadre d'une HCS.

La première étape consiste à rechercher la présence de gonades et de préciser leurs positions. La présence de gonades palpables oriente vers un 46 XY DSD.

On notera également la longueur et la largeur du bourgeon génital, l'aspect strié ou pigmenté des bourrelets labio-scrotaux ainsi que leur fusion (complète ou non), le nombre et la position des orifices périnéaux ainsi que la distance ano-génitale.

Un défaut de virilisation chez les garçons se traduit souvent par un hypospade, qui peut être associé à un scrotum bifide. On peut également observer une courbure de la verge ainsi qu'une transposition péno-scrotale (le scrotum se trouve alors au-dessus du pénis).

La longueur normale de la verge (mesurée de la symphyse pubienne à son extrémité) pour un nouveau-né né à terme est de 3.5 ± 0.4 cm. On parle de micropénis si la longueur est inférieure à 2.5 cm [3].

Une virilisation chez les filles se traduit par une clitoromégalie, une hyperpigmentation et une striation des grandes lèvres, ainsi qu'un sinus uro-génital. On peut coter le degré de virilisation grâce à la classification de Prader.

La longueur normale du clitoris (mesurée de la symphyse pubienne à son extrémité) chez un nouveau-né à terme est de 4.0 ± 1.24 mm [3].

Au cours de cet examen il est préférable d'utiliser des termes neutres pour éviter une insinuation du sexe de l'enfant aux parents.

4. Examens para-cliniques

L'un des premiers tests à réaliser est le caryotype de l'enfant afin de déterminer son sexe génétique en gardant en mémoire que les mosaïques chromosomiques peuvent être tissu-dépendant.

Au niveau hormonal on dosera :

- la 17 hydroxy-progesterone (17 OHP), une augmentation est en faveur d'une HCS,
- l'AMH et l'inhibine B (toutes deux sécrétées par les cellules de Sertoli), l'AMH étant plus sensible que la testostérone circulante pour attester de la présence de tissu testiculaire fonctionnel,
- le taux de testostérone circulante, ainsi que les taux d'oestradiol, de FSH et de LH,
- la natrémie et la kaliémie pour évaluer une possible déshydratation de l'enfant.

Dans le cadre d'une HCS il sera également nécessaire de doser la rénine (plus sensible que l'aldostérone dans les cas de déshydratation) et la Δ 4-androstènedione (Δ 4A) [3].

Les taux de testostérone et de Δ 4A sont corrélés à l'élévation de la 17 OHP.

On réalisera également une échographie abdominopelvienne pour attester la présence ou l'absence de gonades ainsi que la présence ou non d'utérus.

On recherchera dans le même temps d'éventuelles malformations rénales et surrénaliennes (ces malformations pouvant être associées car ces structures ont la même origine embryonnaire).

Dans le cadre d'une HCS, il sera nécessaire de réaliser une génitoscopie afin d'évaluer la longueur du sinus uro-génital. Cela conditionnera en effet la méthode utilisée lors de l'intervention chirurgicale.

5. Cadre juridique

Le Code Civil précise que la naissance de tout enfant doit être déclarée à l'officier de l'état civil dans les 3 jours qui suivent l'accouchement. Il sera alors spécifié le sexe de l'enfant, son nom de famille et ses prénoms [7].

Dans le cas où le sexe ne peut pas être établi, le sexe de l'enfant n'est pas reporté sur l'acte d'état civil (après en avoir informé le Procureur de la République). Il sera complété ultérieurement sur décision judiciaire [8].

Si la déclaration a été envoyée mais qu'elle doit être modifiée (découverte de l'anomalie après la naissance), il faut en faire la demande auprès du Procureur.

IV. Traitement

1. Notion concernant le sexe d'élevage

La décision de l'assignation du sexe d'élevage est prise après une réunion multidisciplinaire qui regroupe un pédiatre, un chirurgien pédiatre, un endocrinologue, et un généticien. Les parents de l'enfant sont également présents lors de la prise de cette décision.

Deux critères doivent être considérés lors de l'assignation du sexe : la fonction sexuelle et le potentiel de fertilité.

D'autres critères peuvent être pris en compte tels que l'apparence génitale, la possible malignité de la gonade (dans le cadre des dysgénésies gonadiques) qui mènera alors à une gonadectomie, l'exposition prénatale aux androgènes, les possibilités chirurgicales, l'opinion de la famille et ses pratiques culturelles [3,9].

Ainsi pour une fillette virilisée (parfois à l'extrême) suite à une HCS, le sexe d'élevage sera féminin face à la présence d'ovaires et d'utérus [3,10]. Le vagin est présent mais plus ou moins hypoplasique selon le degré de virilisation.

Pour les enfants atteints d'un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS), donc 46 XY, et pour lesquels la DHT n'a aucun effet sur leur organisme, le sexe d'élevage sera également féminin [3,10, 11].

Pour les enfants 46 XY atteints d'un syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (PAIS) le sexe d'élevage dépendra de la réponse aux androgènes [10,11].

Lors d'un déficit en 5 α réductase de type II, le sexe d'élevage dépendra de la sévérité du déficit [3, 11]. Il est à noter que le foie produira une iso-enzyme (5 α réductase de type 1) à la puberté qui pourra entraîner une virilisation de ces enfants.

Dans les deux cas, l'état de virilisation à la naissance entre en compte dans le choix du sexe.

2. Déficit hormonal

2.1 Cas de l'HCS

Le traitement vise, dans les deux formes de la maladie, à instaurer un traitement freinateur de l'axe corticotrope par des glucocorticoïdes. En freinant ainsi l'axe, il y aura une diminution de la synthèse des androgènes.

Chez les jeunes enfants, l'hydrocortisone est utilisée en raison de sa demi-vie courte.

Le risque éventuel concernant ce traitement est un surdosage de l'hydrocortisone qui entraîne alors une prise de poids, une accélération de la croissance avec un risque de petite taille, des hyperglycémies, qui à long terme, peuvent provoquer un diabète (de type 2).

Il est donc important de doser régulièrement la 17OHP et les androgènes (testostérone et $\Delta 4A$) afin de s'assurer de l'équilibre du traitement et, le cas échéant, adapter la posologie.

Dans le cas de la forme perte de sel, il sera également mis en place un traitement substitutif par des minéralocorticoïdes [6]. Le plus couramment utilisé est la fludrocortisone.

Pour s'assurer que le traitement est bien équilibré il faudra effectuer un dosage plasmatique de la rénine sanguine ainsi qu'un ionogramme sanguin.

Il sera également nécessaire de supplémenter en sel l'enfant, au moins la première année de vie.

Il est important d'apprendre aux parents à donner ce traitement quotidiennement et à l'adapter selon les situations, on parle d'éducation thérapeutique.

Si l'enfant présente une fièvre supérieure à 38°C, des vomissements, une diarrhée, ou en vue d'une intervention chirurgicale, la dose d'hydrocortisone doit être doublée afin de répondre aux besoins de l'organisme. La dose de fludrocortisone, elle, ne doit pas être modifiée.

2.2 Autres cas

Hormis le cas de l'HCS, la plupart des enfants atteints d'anomalies du développement sexuel n'ont pas besoin de traitement pendant l'enfance.

Chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner, d'un CAIS, ou dans le cas de gonade dysgénésique, une supplémentation en œstrogènes est nécessaire à l'approche de l'âge moyen de la puberté pour le développement mammaire et la minéralisation osseuse.

De même pour les enfants atteints d'un PAIS élevés en tant que garçons, une supplémentation en testostérone est instaurée à la puberté pour le développement des caractères sexuels secondaires et la croissance osseuse.

3. Génitoplastie féminisante

En cas de choix de sexe d'élevage féminin, on peut être amené à réaliser une génitoplastie féminisante.

Cette procédure se déroule en 3 étapes : clitoridoplastie, vaginoplastie et labioplastie.

Elle est généralement réalisée au cours de la première année de vie [3,12].

Dans le cas d'une clitoridomégalie causée par une HCS, le traitement peut suffire pour réduire la taille clitoridienne (par diminution des androgènes circulants), rendant alors la clitoridoplastie non nécessaire (si le stade de Prader est inférieur à 3).

Lors de la clitoridoplastie, il sera nécessaire de préserver le pédicule vasculo-nerveux dorsal en vue de la sexualité ultérieure.

Lors de la vaginoplastie, la longueur du sinus uro-génital est prise en compte. Le sinus est dit haut lorsque la confluence urètre-vagin a lieu au-dessus du sphincter (> 3 cm), et bas lorsque la confluence a lieu en-dessous du sphincter (< 3 cm).

Ainsi, plus la confluence est haute, moins la cavité vaginale est développée.

De nombreuses techniques ont été décrites concernant la vaginoplastie sans toutefois que l'une d'entre elles montre une supériorité tant à court terme qu'à long terme.

Une technique semble plus utilisée lors de sinus uro-génital bas en raison de la diminution du risque de complications, il s'agit de la mobilisation totale du sinus urogénital. Cette technique consiste à mobiliser entièrement le sinus jusqu'à ce que la confluence entre l'urètre et le vagin soit au niveau du périnée. Le sinus est alors excisé et l'urètre et le vagin sont suturés à la peau.

En cas de sinus uro-génital haut, cette technique est moins utilisée en raison de la traction excessive sur le col de la vessie pouvant conduire à des troubles urinaires (incontinence).

Une alternative à cette mobilisation totale peut être la mobilisation partielle du sinus uro-génital combinée à l'utilisation de lambeaux muqueux ou cutanés pour permettre l'abouchement des différents orifices au niveau du périnée.

Une autre des techniques décrites en cas de sinus haut est la séparation de la cavité vaginale du sinus puis un abaissement de la cavité jusqu'à la peau. Cette technique permet de ne pas solliciter le col de la vessie lors de l'abaissement de la cavité vaginale.

Il est à noter que la friabilité des tissus de ces enfants en bas âge peut rendre la vaginoplastie plus compliquée. L'administration d'oestrogènes par voie cutanée pendant quatre semaines avant l'intervention peut être utilisée pour augmenter la résistance des tissus et faciliter les manipulations.

4. Génitoplastie masculinisante

Tout comme la génitoplastie féminisante, elle a lieu dans la première année de vie.

Les objectifs principaux de cette chirurgie sont de permettre une miction normale en position debout et d'avoir une verge droite en érection [12].

Pour cela il sera réalisé une urétroplastie pour permettre l'abouchement du méat urinaire à l'extrémité de la verge, une découdure de la verge (pour cela une épreuve d'érection peut être réalisée en cours d'intervention).

On peut également être amené à réaliser une orchidopexie dans le cas où les testis ne sont pas descendus dans le scrotum après 6 mois de vie. D'où l'intérêt de réaliser la chirurgie entre 6 mois et un an.

PARTIE 2 : ETUDE DE CAS CLINIQUES

I. Objectif

Notre étude est une étude rétrospective descriptive qui a pour objectif d'analyser la prise en charge des nouveau-nés présentant une anomalie du développement sexuel et pour lesquels la question de l'assignation ou du changement du sexe d'élevage s'est posée.

II. Méthode et analyse des dossiers

En raison de la rareté de ces anomalies de développement, la recherche a été effectuée sur les neuf dernières années et a permis d'obtenir cinq dossiers d'enfants nés ou vus en consultation pédiatrique au CHU de Nantes. Trois d'entre eux sont atteints d'HCS, diagnostiquée à trois moments différents, ce qui nous permettra de les comparer entre eux. Les deux autres enfants sont atteints d'un déficit en 5 α réductase et d'une mosaïque chromosomique.

Le recueil des données est effectué selon les critères suivants :

- Antécédents familiaux (père, mère, fratrie),
- Déroulement de la grossesse et accouchement,
- Examen clinique,
- Examens paracliniques,
- Prise en charge médicale et chirurgicale.

Les prénoms des enfants ont volontairement été modifiés et seule l'année de naissance sera précisée.

III. Cas cliniques

1. Premier cas : Louis

Aucun antécédent familial n'est retrouvé chez les parents, qui sont tous deux en bonne santé.

Il s'agissait de la première grossesse de Mme. M, qui s'est par ailleurs bien déroulée.

L'accouchement à terme s'est bien déroulé et a donné naissance, en 2011, à Louis pesant 3340g.

L'examen clinique à la naissance montre un phénotype masculin, toutefois les gonades ne sont pas palpées.

Devant cette absence de gonades palpables, Louis est adressé au CHU de Nantes pour des examens complémentaires.

A J8, la consultation au CHU retrouve à l'examen clinique un bourgeon génital de 28x12 mm avec un méat uro-génital à la base de ce bourgeon, des bourrelets génitaux striés et soudés sans gonades palpées.



Aspect des OGE à J8 chez Louis
(photo Pr Leclair)

Louis pesait lors de cette consultation 3040g.

Par ailleurs, le dépistage néonatal réalisé à J3 montrait une augmentation de la 17 OHP.

Devant ces signes, il a été prélevé un bilan sanguin qui a révélé un caryotype féminin 46 XX, une 17 OHP augmentée ainsi qu'une déshydratation (rénine augmentée, hyponatrémie et hyperkaliémie).

Un prélèvement pour une analyse en biologie moléculaire a également été réalisé. L'analyse révélera un profil homozygote pour une mutation sévère du gène CYP21 (mutation retrouvée chez sa mère mais pas chez son père, laissant supposer qu'il a transmis à sa fille une large lésion du gène).

Un certificat médical a alors été envoyé au tribunal pour modifier l'acte d'état civil établi, le sexe déclaré étant masculin. Le prénom a également été modifié : Louis est devenu Rosalie. De plus, Rosalie a été hospitalisée pour cette HCS non diagnostiquée afin de mettre en place un traitement par hydrocortisone et fludrocortisone et de la réhydrater.

Après trois jours d'hospitalisation, son état s'étant amélioré, elle a pu rentrer chez ses parents (après explications concernant le traitement médicamenteux).

A l'âge de deux mois, Rosalie a eu une génitographie pour évaluer la longueur du sinus uro-génital.

Le sinus étant mesuré entre 15 et 20 mm, il a été décidé de réaliser une mobilisation du sinus uro-génital ainsi qu'une clitoridoplastie de réduction à l'âge de trois mois.

Trois semaines après la génitoplastie, le périnée était bien cicatrisé, le gland du clitoris enfoui et les orifices vaginal et urétral étaient bien séparés.



Aspect des OGE trois semaines après chirurgie
(photo Pr Leclair)

De plus, une échographie rénale a été réalisée à l'âge de cinq mois montrant deux reins de taille symétrique et une absence de dilatation pyélo-calicielle.

Rosalie est aujourd'hui âgée de quatre ans et est en bonne santé. Elle est entrée à l'école maternelle. La prise d'hydrocortisone le midi a été organisée avec le médecin scolaire.

2. Deuxième cas : Alice

Il n'y a pas d'antécédent familial chez le père ou la mère. Ils sont tous deux en bonne santé.

Il s'agit de la première grossesse de Mme R., qui s'est bien déroulée.

A l'échographie du deuxième trimestre, les organes génitaux du fœtus sont identifiés comme masculins.

Mme R. a eu une césarienne à terme, en 2013, pour stagnation de la dilatation, tachycardie fœtale et liquide méconial.

On note une détresse respiratoire transitoire chez l'enfant à la naissance qui a nécessité une aspiration oro-pharyngée.

A l'examen clinique il est noté une anomalie de développement des OGE évidente : bourrelets génitaux vides, peu développés, plissés, pigmentés et presque totalement fusionnés, un bourgeon génital coudé de 2 cm environ, un méat urinaire balanique proximal et des gonades non palpées.



Aspect des OGE chez Alice
(photo Pr Leclair)

Devant ce tableau clinique il est réalisé en urgence un caryotype, ainsi qu'une recherche du gène SRY, les dosages de la 17 OHP, $\Delta 4A$, testostérone, AMH et rénine.

Le diagnostic d'HCS sera confirmé à la réception de ces analyses : caryotype 46 XX, augmentation de la 17 OHP, $\Delta 4A$ (testostérone finalement non dosée) et AMH basses, la rénine n'est pas dosée car la quantité de l'échantillon est insuffisante.

L'annonce ne sera faite que le lendemain aux parents d'Alice (naissance dans la nuit). Il ne sera pas fait part de la découverte des anomalies des OGE en salle de naissance.

Le traitement par glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes sera mis en place à partir de J4.

Alice est revue un mois après la mise en place du traitement. La taille du bourgeon génital a nettement régressé mais il reste tout de même encore long (sans mesure retrouvée dans le dossier).

Il est donc programmé une génitoscopie à l'âge de deux mois, qui mesurera le sinus uro-génital commun à 25 mm.

A l'âge de cinq mois, une génitoplastie par mobilisation du sinus uro-génital et une clitoridoplastie de réduction sont réalisées.



Aspect des OGE en post-opératoire
(photo Pr Leclair)

Cinq semaines après l'intervention chirurgicale, la vulve est d'un aspect normal, le clitoris est bien enfoui et les orifices urétral et vaginal sont bien séparés. Toutefois, les grandes lèvres restent encore scrotalisées et pigmentées.

Alice est maintenant âgée de deux ans et est en bonne santé.

3. Troisième cas : Emma

Les deux parents sont porteurs sains pour l'HCS.

On retrouve chez la mère, Mme S., des transfusions multiples suite à des anémies provoquées par des ménométrorragies.

Il s'agit de la sixième grossesse de Mme S., elle a eu quatre fausses couches spontanées et deux césariennes en raison d'un bassin rétréci.

Le couple a deux garçons en bonne santé, l'un d'eux est atteint d'HCS avec perte de sel.

Mme S. a pu bénéficier du diagnostic anténatal en début de grossesse. Ainsi la détermination du sexe fœtal sur sang maternel à 7 SA a permis de confirmer que le fœtus était de sexe féminin. Un traitement par Dectancyl® (: dexaméthasone) a été instauré afin d'éviter une virilisation du fœtus dans le cas où il serait atteint d'HCS.

Mme S. a refusé la biopsie de trophoblaste qui aurait pu déterminer si sa fille était atteinte de la maladie. Elle a également refusé le suivi endocrinologique relatif au traitement par Dectancyl® (pour s'assurer de l'équilibre du traitement).

Cette grossesse a par ailleurs été marquée par un diabète gestationnel qui était bien équilibré sous régime.

Mme S. a eu une césarienne programmée en 2012 qui s'est compliquée d'une hémorragie de la délivrance (un litre) nécessitant une transfusion de trois culots globulaires.

Sa fille, Emma, pesait 3890g à la naissance et s'est bien adaptée à la vie extra-utérine.

A l'examen clinique il a été noté une virilisation nette des OGE avec une soudure des grandes lèvres, une hypertrophie clitoridienne (28mm de long et 12mm de large) et un unique orifice uro-génital.



Aspect des OGE chez Emma
(photo Pr Leclair)

Le diagnostic d'HCS s'est confirmé à la réception des dosages prélevés à J2 qui notaient une augmentation des concentrations de la 17 OHP, Δ 4A, testostérone et rénine.

Le traitement a été instauré le jour même.

A l'âge d'un mois Emma est revue en consultation. L'examen clinique permet d'objectiver une régression de la taille du clitoris grâce au traitement, mais il reste cependant trop volumineux. Il sera réduit lors de la chirurgie.

A l'âge de deux mois la génitoscopie est réalisée. Le sinus uro-génital est mesuré à moins de 10 mm.

La génitoplastie sera réalisée à l'âge de cinq mois. Lors de l'intervention, le sinus est mesuré à 25 mm. Une mobilisation partielle du sinus est alors réalisée, associée à une clitoridoplastie de réduction et une labioplastie.



Aspect des OGE en post-opératoire
(photo Pr Leclair)

Deux mois après l'intervention, le gland du clitoris est enfoui, les grandes lèvres sont symétriques, les petites lèvres sont préservées et les orifices vaginal et urétral sont bien séparés.

Emma est maintenant âgée de 3 ans et est entrée à l'école maternelle. Un courrier a été envoyé pour organiser la poursuite du traitement le midi.

4. Quatrième cas : Inès

Les parents d'Inès sont doubles cousins germains, c'est-à-dire que leurs pères sont frères et leurs mères sont sœurs.

Plusieurs décès de garçons dans l'enfance sont connus dans leurs deux familles. Cependant aucune recherche d'une éventuelle cause familiale à ces décès n'a été réalisée.

Il s'agit du premier enfant du couple. La grossesse et l'accouchement, en 2007, se sont bien déroulés.

Inès pèse 3550g à la naissance.

A l'examen clinique il est observé des OGE féminins (vulve normale, pas de fusion des lèvres, clitoris normal, abouchement vaginal normal) avec une hernie bilatérale de l'ovaire : les gonades sont palpables au niveau du pubis.

Un caryotype et les dosages hormonaux de FSH, LH, AMH, DHT, $\Delta 4A$ et testostérone sont alors réalisés. Un prélèvement en biologie moléculaire est également réalisé afin d'identifier d'éventuelles mutations du récepteur aux androgènes, le tableau clinique évoquant une CAIS. Les résultats confirment un caryotype 46 XY, avec une AMH élevée et un taux de testostérone inférieur à la norme.

Les résultats de biologie moléculaire quant à eux, ne révèlent non pas une mutation du récepteur aux androgènes, mais une mutation homozygote affectant le gène codant pour la 5 α réductase. C'est donc un déficit sévère de cette hormone qui explique le phénotype féminin.

Après décision multidisciplinaire, impliquant les parents, il est décidé qu'Inès sera élevée en tant que fille (malgré le risque de virilisation lors de la puberté expliqué aux parents).

Une gonadectomie est réalisée à l'âge de six mois.

L'analyse anatomo-pathologique de ces gonades note des gonades dysgénésiques avec la présence de formations tubulées (dont l'aspect est en faveur de présence de cellules de Sertoli et de quelques cellules germinales) sans prolifération tumorale.

Inès est aujourd'hui âgée de huit ans et est en bonne santé. La fillette n'ayant plus de gonades, un traitement substitutif par œstrogènes sera mis en place à l'approche de l'âge de la puberté.

5. Cinquième cas : Nathan

Il s'agit du premier enfant du couple chez qui on ne retrouve aucun antécédent.

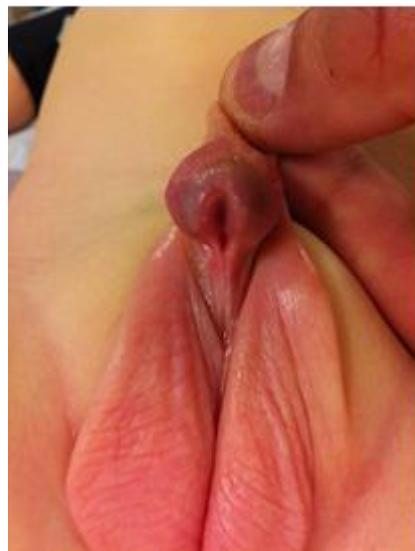
La grossesse et l'accouchement, en 2013, se sont déroulés normalement.

A l'examen clinique il est objectivé un hypospade proximal (à la base du gland) donc un défaut de développement très important de l'urètre, une verge très coudée, les gonades ne sont pas palpées dans le scrotum qui est d'aspect normal.

Aucune photographie de Nathan n'a été retrouvée, les deux photographies suivantes permettent d'illustrer ce à quoi peut ressembler un hypospade proximal.



Hypospade proximal avec testis dans le scrotum (photo Pr Leclair)



Hypospade proximal avec testis non descendus
(photo Pr Leclair)

Il est également réalisé un caryotype et le dosage de FSH, LH, AMH, testostérone et 17 OHP. Le caryotype a mis en évidence une mosaïque chromosomique 46 XY / 45 X, et les dosages hormonaux une insuffisance testiculaire partielle (testostérone et AMH dans les limites inférieures, les taux des autres hormones sont normaux).

Afin de préparer Nathan à la future intervention, il lui est prescrit deux injections d'Androtardyl® (testostérone injectable en intramusculaire) afin de parer son insuffisance testiculaire.

A l'âge de deux mois, une échographie rénale est réalisée et ne montre pas de malformation associée.

A l'examen clinique réalisé lors de la consultation, les gonades étaient toujours impalpables, la verge coudée et mesurée à 2.5 cm.

Il lui est de nouveau prescrit deux injections d'Androtardyl®.

A six mois, l'urétroplastie est effectuée. Il est réalisé dans le même temps une laparoscopie exploratrice afin de repérer et d'abaisser les testicules dans le scrotum.

Lors de cette laparoscopie, on observe du côté gauche une gonade dysgénésique de petite taille associée à des structures müllériennes différenciées à type de pavillon de trompe et d'hémi-utérus conduisant à une exérèse de la gonade et de ces structures. L'analyse histologique de la gonade l'identifiera comme un ovotestis (présence de stroma et d'épithélium ovariens ainsi que des structures testiculaires, notamment l'épididyme).

Du côté droit, le testicule est d'aspect normal et est abaissé dans le scrotum.

Un mois après la chirurgie, la verge est bien découdée mais il est noté un orifice urétral à la partie moyenne de l'urétroplastie, résultant d'une désunion de la cicatrice en aval. Le testicule droit est bien en place.

Le même constat est fait sept mois après la chirurgie, indiquant un geste de reprise (réalisé à l'âge de un an et sept mois).

Un mois après le geste de reprise, l'orifice urétral est balanique, la verge est droite et il n'y a pas de sténose ou de fistule.

Nathan a maintenant deux ans et est en bonne santé.

IV. Résultats

1. Concernant les enfants atteints d'HCS

- Aucune des trois anomalies de développement n'a été vue à l'échographie.
- Chez deux couples, la présence de mutations était ignorée.

- Seule l'une des fillettes a bénéficié d'un dépistage anténatal, permettant la mise en place d'un traitement de prévention.
- Les stades de virilisation allaient d'un Prader III à V.
- Tous les examens paracliniques comportaient un caryotype, un dosage de la 17 OHP, de testostérone, $\Delta 4A$ et rénine. Pour l'un des enfants, l'AMH a également été dosée.
- Une analyse en biologie moléculaire a été réalisée pour identifier les mutations en cause chez les enfants et les parents dont on ignorait qu'ils étaient porteurs sains.
- Toutes ont présenté une HCS avec perte de sel.
- Le traitement freinateur et substitutif a été instauré entre J2 et J4.
- La méthode chirurgicale utilisée a été la mobilisation du sinus uro-génital, mobilisation totale pour deux d'entre elles et partielle pour la dernière. Une clitoridoplastie a également été réalisée à chaque fois.
- Pour toutes les fillettes, les suites de la chirurgie ont été simples, avec un aspect local satisfaisant dans les trois cas.

2. Concernant les deux autres enfants

- Aucune des anomalies n'a été vue à l'échographie.
- Un des couples était double cousins germains.
- Chez l'un des enfants on note un phénotype purement féminin avec des gonades palpables au niveau inguinal, tandis que l'autre enfant présente un tableau de sous-virilisation avec un hypospade sévère.
- Pour les deux enfants un caryotype ainsi que les dosages hormonaux d'AMH, FSH, LH et testostérone ont été réalisés. Pour l'un des enfants, la 17 OHP a également été dosée.
- Une analyse en biologie moléculaire a été effectuée chez l'enfant de phénotype féminin, révélant une mutation homozygote sévère affectant le gène de la 5 α réductase. La mutation a été retrouvée à l'état hétérozygote chez ses deux parents.
- Un des enfants était porteur d'une mosaïque chromosomique 46 XY / 45 X, l'autre enfant était atteint d'une mutation sévère affectant le gène codant pour la 5 α réductase.
- L'enfant avec le phénotype féminin a été élevé en tant que fille et l'enfant présentant un hypospade en tant que garçon.
- Un traitement a été mis en place avant la chirurgie pour l'enfant élevé comme garçon.

- Pour l'enfant élevé en tant que fille, une gonadectomie a été réalisée et un traitement substitutif en œstrogènes sera mis en place à l'approche de la puberté.

PARTIE 3 : DISCUSSION

I. Comparaison avec les données de la littérature

Lors de nos recherches nous avons pu constater qu'une grande partie des études réalisées sur les anomalies des organes génitaux portaient sur l'HCS en raison de la prévalence plus importante de celle-ci comme étiologie de ces anomalies.

De plus, ces études ne comportent pas un nombre important de cas, étant donné d'une part la rareté de ces pathologies, et d'autre part, un taux de participation peu important (refus des patients ou de leurs parents de participer à ces études).

Notre étude ne porte également que sur un faible nombre de patients. Notre but n'est pas de généraliser nos observations à l'ensemble de ces enfants mais de comparer les différentes prises en charge et de donner un aperçu global de ces prises en charges.

Nous nous intéresserons également aux possibles complications, à court et long terme, physiques et psychologiques, présentes lors ces situations.

Nous avons choisi de traiter uniquement les pathologies présentées par les enfants de notre étude. Toutefois les possibles complications faisant suite à la chirurgie, ou les complications psychologiques (identité sexuelle, relations affectives...) peuvent être retrouvées lors d'anomalies liées à d'autres étiologies que celles citées ici.

1. Sexe d'élevage

1.1 Recommandations concernant les pathologies de notre étude

Le choix du sexe d'élevage dans le cadre d'une HCS est toujours féminin pour les fillettes atteintes même en cas de virilisation extrême [11, 13], comme on a pu le constater pour Rosalie.

En effet les OGI se sont différenciés normalement en OGI féminins : l'utérus est présent et fonctionnel (ménarche à la puberté, grossesse possible), le vagin est lui aussi présent mais plus ou moins développé selon le degré de virilisation de la fillette (donc selon le niveau de confluence avec l'urètre), les gonades sont différenciées en ovaires tout à fait fonctionnels.

On voit ici le potentiel de fertilité futur de l'enfant.

D'autant plus que, chez les enfants pour qui la pathologie n'a pas été diagnostiquée à la naissance (HCS virilisante pure sans perte de sel) et donc élevés comme garçons, on ne note

pas d'apparition de caractères sexuels secondaires masculins à la puberté mais une gynécomastie, une « hématurie » qui se relève être l'apparition des ménarches, une morphologie gynoïde plutôt qu'androgynes.

Lors d'un déficit en 5 α réductase de type 2, nous avons pu constater lors de nos recherches que le sexe attribué est préférentiellement masculin [3, 10, 14]. En effet les OGE sont le plus souvent masculins même s'ils sont sous-développés (hypospade, scrotum bifide, micropénis); les testis sont palpables et ont eu un développement normal. Par ailleurs, à la puberté on observe une virilisation de ces enfants en raison de la synthèse hépatique d'une iso-enzyme : la 5 α réductase de type 1.

On a donc un potentiel certain de fertilité après la chirurgie visant à corriger ces anomalies des OGE.

Cependant, comme on a pu le constater pour Inès, il peut être décidé d'élever ces enfants en tant que filles. Effectivement, dans le cas d'un déficit sévère, où les OGE sont strictement féminins (clitoris, grandes et petites lèvres, vagin d'aspects normaux) on peut se poser la question du bénéfice à réaliser une chirurgie lourde pour un enfant en bas âge pour des résultats qui peuvent être variables étant donné que l'ensemble des OGE est à reconstituer (phalloplastie, orchidopexie). De plus, ces enfants n'ayant eu aucune imprégnation androgénique pendant la vie fœtale, leur comportement se rapprochera plus de celui d'une fille que d'un garçon.

Si la décision est prise d'élever ces enfants en tant que filles, il sera nécessaire de réaliser une gonadectomie en raison de la possible malignité de la gonade si elle reste en position intra-abdominale. Un traitement oestrogénique substitutif sera également mis en place à l'approche de la puberté pour permettre le développement des caractères sexuels secondaires.

Dans le cas d'une mosaïque chromosomique avec la présence d'anomalie des OGE, il sera nécessaire d'évaluer le caractère dysgénésique des gonades et leur risque de dégénérescence tumorale [3].

Ainsi si on est en présence de deux gonades dysgénésiques, elles seront retirées et le sexe d'élevage sera féminin. Un traitement oestrogénique de substitution sera là aussi mis en place à la puberté.

Si seulement l'une des gonades est dysgénésique, le sexe sera choisi en fonction de la gonade fonctionnelle, la gonade dysfonctionnelle sera là encore retirée.

Pour Nathan, l'une des deux gonades, d'emblée considérée comme dysgénésique lors de l'intervention chirurgicale, a été ôtée. L'autre gonade s'étant différenciée en testis, a été abaissée dans le scrotum. Il sera donc élevé en tant que garçon, avec un traitement

complémentaire en testostérone, le testis restant ne suffisant pas à assurer une production suffisante de testostérone endogène (ce qui explique d'ailleurs son phénotype à la naissance).

1.2 Réflexion sur la décision du sexe d'élevage

Le choix du sexe d'élevage se fait lors d'une réunion pluridisciplinaire. Il s'agit de choisir dans le meilleur intérêt de l'enfant, de prendre la décision qui aura le moins d'impact négatif sur la vie de l'enfant.

Certaines situations posent plus de questions que d'autres, notamment lorsqu'il n'y a pas de démarche clairement établie : par exemple, les enfants 46 XX atteints d'HCS ou 46 XY atteints de CAIS seront élevés en tant que filles.

Ainsi, dans les cas de PAIS ou de déficit en 5 α réductase de type II pour lesquels le phénotype observé à la naissance ne permet pas de déterminer s'il s'agit d'un garçon ou d'une fille, les questions qui se posent lors de la prise de décision sont plus nombreuses, étant donné les incertitudes concernant le futur de ces enfants.

Le serment d'Hippocrate stipule : « Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté ». Cependant on peut s'interroger sur cet énoncé lors de ces situations puisque ni l'enfant ni les parents ne peuvent être considérés comme autonomes : le premier du fait de son âge, les seconds du fait de leurs connaissances. D'où l'importance de donner les informations avec le plus d'objectivité possible afin que les parents puissent prendre une décision éclairée.

Il semble toutefois difficile pour les soignants d'avoir un point de vue complètement neutre dans de telles circonstances : chacun à son histoire, sa culture, ses réflexions propres qui se répercutent sur ces événements. Ils peuvent donc influencer, inconsciemment, la réflexion des parents selon la manière dont ils délivrent les informations.

De plus on ne peut prédire l'avenir de l'enfant, on ne peut donc pas connaître la part de bienfaisance ou de non malfaisance que la décision aura pour lui, même si l'équipe pluridisciplinaire agit dans son intérêt.

Assigner rapidement un sexe à l'enfant et réaliser les interventions nécessaires semble préférable pour le développement psychologique de l'enfant. Il peut s'identifier à l'un de ses parents, à ses camarades de jeux lors de son entrée à l'école... Cela lui permet ainsi de se construire son identité propre.

Néanmoins, certains parmi les associations insexes proposent que l'enfant décide lui-même de son identité sexuelle, ce qui suggère de ne pas réaliser les interventions chirurgicales (celles-ci étant considérées comme des mutilations).

Il est légitime de s'interroger sur ces deux points de vue. En effet, en réalisant une chirurgie, l'enfant peut grandir en se sentant en inadéquation avec le sexe qui lui a été attribué ; en le laissant choisir qui il souhaite devenir l'enfant peut se demander qui il est, pourquoi il ne ressemble à aucune des personnes qui l'entourent. D'un point de vue psychologique est-il plus facile pour un enfant de se construire en sachant ce qu'il n'est pas ou en ne sachant pas ce qu'il est ?

Par ailleurs, en reportant la décision du choix du sexe, les parents sont laissés dans l'inconnu : s'ils peuvent demander conseil pour l'éducation d'une fille ou d'un garçon, il est plus difficile de solliciter autrui lorsque son enfant n'a pas de sexe déterminé. Ils peuvent se sentir démunis face à une situation qui les dépasse. Nous pouvons donc nous demander si cette optique de laisser l'enfant choisir n'est pas malveillante envers les parents. D'autant plus que rien ne garantit que l'enfant (ou l'adolescent) sera en mesure d'avoir assez de recul pour pouvoir affirmer qui il est.

2. Chirurgie

2.1 Génitoplastie féminisante

Bien qu'il soit recommandé que les interventions chirurgicales soient effectuées dans la première année de vie (en raison de la meilleure plasticité des tissus) [12, 15], certains auteurs, comme SM Creighton, proposent de reporter ces chirurgies à l'adolescence, où la patiente sera actrice de ses soins [16]. Cependant cela pose la question du développement dans l'enfance ainsi que le regard des parents vis-à-vis de leur enfant. Cette alternative, encore très peu suivie, nécessite une adhésion complète des parents. Voir quotidiennement ces anomalies de développement peut fortement ébranler la vision que les parents ont de leur enfant, renforcer la pensée que leur enfant est différent des autres, qu'il n'est pas normal.

Concernant la clitoridoplastie, il est maintenant communément admis qu'il est exclu de réaliser une clitoridectomie.

Dans ses recommandations de la prise en charge chirurgicale des fillettes atteintes d'HCS, l'Association Française d'Urologie (AFU) précise qu'il est important de préserver le pédicule vasculo-nerveux dorsal en vue de la sexualité future de la patiente [17]. Afin de réduire la taille

du clitoris, l'AFU recommande d'exciser la partie pénienne des corps caverneux, les parties proximale et distale sont ensuite reliées entre elles. L'excès de peau dorsale initialement prélevée sur l'organe péno-clitoridien servira à reconstituer le capuchon du clitoris et les petites lèvres.

Par ailleurs le consensus de Chicago de 2006 recommande de n'envisager cette clitoridoplastie que pour les fillettes chez qui la virilisation est importante c'est-à-dire lorsque que le stade de Prader est supérieur ou égal à 3 [2].

Pour la vaginoplastie, l'AFU recommande dans le cas d'HCS avec sinus uro-génital court (< 3 cm), l'utilisation de la méthode de mobilisation totale du sinus uro-génital. Pour les trois enfants de notre étude, le sinus était mesuré à moins de 3 cm, c'est donc cette méthode qui a été utilisée.

En cas de sinus uro-génital haut (> 3 cm), il est préférable de disséquer l'urètre postérieur au niveau de la confluence afin d'abaisser la cavité vaginale seule. Un lambeau de peau est utilisé pour relier la cavité au périnée.

Dans les rares cas où la cavité vaginale est trop petite pour être descendue jusqu'au périnée, il est nécessaire de créer un néo-vagin, le plus souvent à partir d'un segment intestinal (colon ou iléon).

L'AFU précise qu'une révision vaginale est souvent nécessaire à la puberté en raison d'un introïtus trop étroit.

2.2 Génitoplastie masculinisante

L' American Academy of Pediatrics et l'European Association of Urology recommandent d'effectuer cette chirurgie dans la première année de vie, entre 6 et 12 mois même s'il est possible d'élargir cette fenêtre à 18 mois [3, 18, 19].

La chirurgie de l'hypospade, comme décrit précédemment consiste en une découdure de la verge et une uréthroplastie pour aboucher le méat urinaire à l'extrémité de la verge.

De nombreuses techniques ont été décrites (technique de Mathieu, de Onlay...) [20]. Il revient à l'équipe chirurgicale d'utiliser la technique qui lui apparaît comme la plus adaptée à l'enfant et avec laquelle elle est le plus familiarisée.

Il est également possible d'administrer à l'enfant ayant un hypospade proximal de la testostérone (injectable en intramusculaire le plus souvent, mais une application topique est

possible) avant la chirurgie afin d'améliorer la qualité des tissus et d'augmenter la taille du pénis, dans le but de rendre cette chirurgie plus aisée [21, 22].

Il faudra poursuivre la surveillance après la chirurgie et prévenir les parents du risque de fistule, sténose du méat ou de la persistance de la courbure, qui peuvent conduire à une nouvelle intervention.

Si les gonades ne sont pas descendues dans le scrotum, une orchidopexie sera réalisée dans le même que la chirurgie de l'hypospade, comme cela a été le cas pour Nathan.

2.3 Gonadectomie

Cette procédure concerne les enfants 46 XY DSD. Elle a lieu dans le même temps que les chirurgies précédemment citées, lors de la première année de vie.

Elle a pour but de prévenir une dégénérescence tumorale de la gonade, due à une région spécifique du chromosome Y appelée GBY (gonadoblastoma locus on Y) [23]. Ce risque cancéreux est en effet augmenté lorsque la gonade s'est mal développée, ou lorsqu'elle reste en position intra-abdominale (cas des enfants 46 XY DSD élevés en fille).

Cela explique donc pourquoi les gonades ont été retirées chez Inès (gonades en position inguinales) et Nathan (défaut de développement d'une des gonades).

Nous avons cependant remarqué au cours de nos recherches, que cette gonadectomie peut être reportée après l'adolescence dans le cas des enfants atteints de CAIS en raison d'un plus faible risque de dégénérescence cancéreuse dans l'enfance [12, 15, 23].

A la suite de cette chirurgie, et selon le sexe d'élevage choisi, un traitement hormonal substitutif en testostérone ou en œstrogènes sera mis en place à l'approche de la puberté pour permettre le développement des caractères sexuels secondaires.

3. Suivi médical et chirurgical

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis en 2011 des recommandations de suivi concernant la prise en charge de l'HCS [6].

Le suivi sera réalisé par un pédiatre endocrinologue, dans un centre de référence si possible ou en relation avec un centre de référence, tous les deux à quatre mois jusqu'à l'âge de deux ans, puis il sera espacé tous les trois à six mois chez l'enfant et l'adolescent. Le relai se fera

à la fin de l'adolescence (mais aucun âge n'est précisé) par un endocrinologue adulte, il est recommandé de le voir une fois par an.

L'enfant est par ailleurs suivi en parallèle par son médecin traitant, en relation avec l'endocrinologue, qui veille à l'adhésion au traitement et s'assure de la compréhension de la famille, dépiste les signes de décompensation et adresse l'enfant aux urgences pédiatriques. Sur le plan chirurgical, l'enfant est vu le mois qui suit la chirurgie puis trois mois après. Il sera revu pendant la période pubertaire afin d'évaluer la qualité de la chirurgie réalisée dans l'enfance, avec si besoin une plastie de l'introitus vaginal ou l'usage de dilateurs par la jeune fille.

Chez les trois fillettes de notre étude, ces recommandations ont été appliquées : toutes trois ont été vues au CHU de Nantes, par le pédiatre endocrinologue, aux intervalles recommandés, et par le chirurgien pédiatre pour la préparation de l'intervention et dans les suites post-opératoires.

Les enfants atteints d'une autre pathologie et ayant subi une génitoplastie, le suivi chirurgical est le même que pour l'HCS : ils seront revu un mois après la chirurgie, puis à trois mois. Les jeunes filles seront revues à l'adolescence afin d'évaluer l'introitus vaginal.

Si une gonadectomie a été réalisée ou si l'enfant est atteint d'hypogonadisme, dans notre étude Inès et Nathan seront concernés, un traitement médical, instauré par un pédiatre endocrinologue, sera nécessaire pour induire la puberté [24].

Chez les filles, le traitement est mis en place à partir de l'âge de onze ans. Il consiste en l'administration quotidienne d'œstrogène (17β œstradiol) par voie orale, la dose de base (0.5 mg par jour) étant progressivement augmentée sur deux ans environ pour atteindre la dose adulte (2 mg par jour). En présence d'un utérus, de la progestérone sera ajoutée lorsque la dose adulte d'œstrogène sera atteinte ou lors de la ménarche, en raison du risque de cancer endométrial lié au traitement oestrogénique.

Chez les garçons, le traitement est mis en place vers l'âge de douze ans. Il repose sur l'administration mensuelle de testostérone en intramusculaire. La dose de base (50 mg) est augmentée tous les six mois jusqu'à atteindre la dose de 250mg, à partir de laquelle une forme adulte à action prolongée peut être administrée avec un intervalle de trois mois. D'autres formes galéniques existent pour l'administration de testostérone (comprimés, patchs) mais elles sont très peu utilisées car elles posent des problèmes d'observance : prise pluriquotidienne pour les comprimés, patchs non remboursés à 100%.

II. Devenir à long terme

1. Conséquences physiques

Nous tenons à préciser que les recherches que nous avons effectuées traitaient le cas de personnes aujourd'hui adultes et qui ont donc été prises en charge il y a une vingtaine d'années avec les méthodes alors en vigueur.

Il est trop tôt pour que les résultats des méthodes utilisées de nos jours soient objectivés.

1.3 *Problèmes urinaires*

En raison de l'étroite relation entre le système génital et le système urinaire, il est souvent rapporté des complications urinaires suite aux chirurgies réparatrices.

Concernant la chirurgie féminisante faisant suite à une HCS, il est rapporté une augmentation :

- de l'impériosité,
- des mictions nocturnes,
- d'incontinence inexplicée,
- de retard à l'émission d'urines (ou difficultés à uriner) [23, 25].

Par ailleurs, un autre argument en faveur d'une chirurgie dans la première année de vie pour ces fillettes est que, lorsque la chirurgie est reportée, la confluence entre l'urètre et la cavité vaginale peut entraîner une vidange vésicale incomplète et ainsi provoquer des infections urinaires à répétition.

A la suite de la chirurgie d'hypospade il est fréquemment retrouvé :

- une nécessité de pousser lors de la miction en raison de la sténose possible du méat,
- des fuites urinaires après la miction (qui peuvent être dues à une fistule, une désunion de la cicatrice...),
- une sensation de mauvaise vidange vésicale [23].

1.4 *Aspect des OGE et rapports sexuels*

L'apparence des OGE après la chirurgie est perçue comme normale par la majorité des filles [26].

Cependant plusieurs plaintes concernant les rapports sexuels sont rapportées:

- faible fréquence voire évitement des rapports principalement dû à des douleurs lors de la pénétration,
- dysorgasmie ou anorgasmie [25].

Les garçons ayant subi une chirurgie masculinisante sont d'une manière générale satisfaits du résultat esthétique de l'intervention même si des plaintes concernant la taille du pénis, les rapports sexuels [23] et les problèmes urinaires (évoqués au point précédent) sont retrouvés.

Les garçons qui présentaient un hypospade sévère se disent moins satisfait de l'apparence physique et disent rencontrer plus de problèmes lors de l'éjaculation (qui peuvent être dus à une sténose du méat, un défaut de développement des corps spongieux...) [14]. Il semble qu'il y ait plus de dysfonction érectile chez eux en raison des possibles lésions nerveuses liées à la chirurgie.

1.5 Fertilité

Les femmes atteintes d'HCS ont une fertilité qui est diminuée, en corrélation avec la sévérité de la maladie [27].

Ceci est dû au mauvais équilibre hormonal, la production d'androgènes venant perturber la folliculogénèse et l'axe gonadotrope.

Lorsqu'une grossesse est envisagée, il est important d'inclure le conseil génétique dans la prise en charge afin de rechercher si le conjoint est lui aussi porteur d'une mutation et, le cas échéant, proposer le diagnostic anténatal au couple.

De plus, lors de la grossesse, il sera nécessaire d'adapter le traitement selon la symptomatologie présentée (hirsutisme, hypotension, nausées ou signes d'insuffisance surrénalienne) et le ionogramme sanguin [6].

Chez les enfants ayant une cryptorchidie bilatérale, on observe une diminution de la fertilité, même après l'orchidopexie [3].

Toutefois lorsqu'au moins un des testis est descendu et donc fonctionnel (comme cela peut être le cas pour les hypospades), les problèmes rencontrés sont surtout liés aux dysfonctions sexuelles telles que les troubles de l'érection.

2. Conséquences psychologiques

2.1 Identité sexuelle – identité de genre

Il semble nécessaire de faire la distinction entre ces deux termes.

L'identité sexuelle correspond aux caractères biologiques qui distinguent les hommes et les femmes tandis que l'identité de genre correspond aux attitudes, aux traits de personnalité qui font que l'on se sent homme ou femme [28].

Le problème de la discordance entre ces deux identités peut se poser dans le cas des enfants qui présentaient des anomalies des OGE à la naissance.

La question se pose surtout pour les jeunes filles atteintes d'HCS et qui étaient virilisées à la naissance, les enfants ayant une déficience en 5 α réductase de type II élevés en tant que filles, les enfants atteints d'une insensibilité partielle aux androgènes. En effet dans ces cas, l'imprégnation androgénique pendant la vie fœtale, ou les possibilités de virilisation à la puberté, peuvent entraîner une remise en question de l'identité de ces individus [29].

Pour les fillettes extrêmement virilisées à la naissance, le comportement se rapproche plutôt d'un comportement masculin, comme le préciseront d'ailleurs les parents de Rosalie : à l'école maternelle, ses compagnons de jeux sont masculins (à l'âge où les partenaires de jeux sont habituellement du même sexe [30]).

D'autres interrogations peuvent se poser à l'adolescence, période de remise en question importante, chez ces filles initialement très virilisées, lorsqu'elles se voient penser différemment des autres filles de leur âge, lorsque leurs centres d'intérêt diffèrent, voire lorsqu'elles développent une attirance pour leurs camarades de même sexe.

Par ailleurs, un taux plus important d'homosexualité ou de bisexualité est retrouvé chez les femmes ayant une HCS que dans la population générale [31].

Chez les fillettes moins virilisées (stade de Prader inférieur ou égal à 3), ces comportements sont moins observés. Les jeunes filles interrogées disent ne pas se sentir différentes des autres, le comportement dans l'enfance était décrit comme « habituel ».

Il a été relevé que, parmi les enfants atteints de déficience en 5 α réductase et élevés en tant que filles, plus de la moitié vivaient en tant qu'hommes à l'âge adulte. Ceci est en partie dû au fait de la virilisation à la puberté [31].

En effet, même si la source principale de sécrétion de testostérone est supprimée lors de la gonadectomie, il reste tout de même une production certes faible en comparaison mais bien présente d'androgènes (donc de testostérone) par les surrénales qui pourront être transformés

en DHT par la 5 α réductase de type I produite par le foie au moment de la puberté. Les récepteurs à la DHT étant parfaitement fonctionnels dans cette pathologie, il en résultera une virilisation de ces filles, tant sur un plan physique que psychologique, et la problématique de l'identité qui en découle.

Il est à noter que l'entourage familial est important dans le développement de l'identité de l'enfant. Plus le parent sera présent, jouera avec son enfant (que ce soit à des jeux habituellement choisis par les enfants d'un sexe donné ou qu'ils soient différents comme c'est le cas chez les fillettes atteintes d'HCS très virilisées à la naissance), meilleur sera le développement psychosexuel de l'enfant.

De plus, lorsque les relations mères-filles sont difficiles ou inexistantes, il est reporté que le questionnement de la jeune fille sur son identité est d'autant plus intense.

2.2 Annonce aux parents

L'annonce aux parents est un moment délicat. En effet la naissance et l'arrivée du nouveau-né, censés être des moments heureux deviennent rapidement des moments d'angoisse, d'incertitude concernant l'avenir de leur enfant.

Les parents qui pensaient, dans le cas le plus commun où la maladie était inconnue, accueillir un enfant en bonne santé se retrouvent dans une situation où :

- le sexe de l'enfant n'est soit pas défini, soit incorrect,
- l'enfant présente une maladie héréditaire qui nécessitera un traitement à vie (cas de l'HCS),
- il est évoqué d'emblée la prise en charge chirurgicale qui sera réalisée dès sa première année de vie.

Il semble préférable que les deux parents soient présents au moment de l'annonce, qui sera faite par les pédiatres qui prendront en charge l'enfant (chirurgien et endocrinologue), pour éviter les erreurs possibles dans la retransmission des informations si l'un d'eux est absent ou pour qu'ils puissent en reparler entre eux par la suite, et également pour qu'ils aient tous deux un premier contact avec l'équipe soignante qui prendra leur enfant en charge.

Un psychologue peut être proposé aux parents.

Il peut également leur être transmis les noms et coordonnées d'associations de parents pour qu'ils puissent parler de leur vécu, se rassurer, savoir comment des enfants plus âgés et atteints de la même pathologie grandissent. Pour les parents de Rosalie, le numéro de téléphone d'un couple qui avait une fille atteinte d'HCS avait été communiqué.

Comme nous avons pu le constater pour les parents d'Alice, l'annonce de l'anomalie de développement a été différée jusqu'au lendemain de la naissance ce qui peut poser question. Que se serait-il passé si les parents d'Alice avaient vu les OGE de leur fille avant que toute annonce ne soit faite ? Cela n'aurait-il pas provoqué un choc plus important que s'ils avaient été prévenus dès le retour en salle de réveil de la mère ?

Certes Alice est née la nuit, les pédiatres spécialisés n'étaient donc pas forcément sur place, mais les parents n'auraient-ils pas dû être prévenus ?

Le fait de ne pas avoir signalé aux parents ce défaut de développement chez leur enfant les a confortés dans l'idée qu'ils avaient eu un petit garçon comme cela avait été vu lors de l'échographie morphologique du deuxième trimestre. Ainsi lors de l'annonce le lendemain de la naissance, le personnel soignant a observé une sidération des parents.

Le père a progressivement intégré la maladie de sa fille tandis que la mère était dans un déni de la situation (qui sera mieux acceptée après le passage d'une psychologue).

De plus, tout comme pour les parents de Rosalie, le numéro de téléphone d'un couple leur a également été communiqué lors des consultations de suivi d'Alice.

Lors de nos recherches, nous avons pu observer que les mères perçoivent leur enfant plus fragile s'il est élevé en tant que garçon plutôt que fille. Ceci étant dû :

- au résultat de la chirurgie qui peut paraître moins esthétique après une génitoplastie masculinisante qu'après une génitoplastie féminisante,
- aux interventions qui peuvent être plus nombreuses dans la petite enfance lorsqu'il s'agit d'un garçon (notamment gestes de reprise chirurgicale comme cela a pu être le cas pour Nathan).

De plus, le stress maternel est plus important lorsqu'il n'y a de chirurgie prévue pour corriger les anomalies présentes chez leur enfant. Ceci pose à nouveau la question du report de la chirurgie à l'adolescence proposé par certains auteurs dans le cas des fillettes virilisées.

On peut s'interroger sur le bénéfice à attendre lorsque les interventions réalisées dans la première année sont plus aisées, la cicatrisation meilleure, et que l'on peut diminuer le stress maternel. De plus, si la chirurgie est repoussée, on peut s'interroger sur les conséquences du regard parental sur le développement de l'enfant lorsque ce regard juge anormale son apparence physique.

Peu de pères sont interrogés lors des études, néanmoins il est aussi rapporté pour eux une augmentation du stress, surtout au cours de la première année de vie (ceci en relation avec la chirurgie).

D'une manière générale, les parents veulent que leur enfant soit le plus « conforme » possible au sexe d'élevage pour leur éviter les moqueries et le jugement des autres dans l'enfance.

Il est donc important qu'il y ait une bonne communication entre le couple et l'équipe médicale afin que celui-ci puisse recueillir toutes les réponses nécessaires à la bonne compréhension de la maladie, des conséquences pour l'avenir de leur enfant, dans le but de diminuer au maximum le stress parental.

2.3 Annonce aux enfants

L'annonce à l'enfant consistera à lui expliquer sa pathologie, les conséquences qu'elle entraîne sur son organisme, l'importance et la nécessité du traitement mis en place.

Le moment choisi pour réaliser cette annonce est important : une annonce faite trop tôt se heurte aux limites des capacités de compréhension de l'enfant, une annonce faite trop tard peut entraîner une méfiance à l'encontre de l'équipe médicale à long terme.

L'information doit être progressive et il faut s'assurer de la bonne compréhension de l'enfant, le tout en tenant compte de son âge et en utilisant un vocabulaire adapté et précautionneux (les termes médicaux peuvent avoir une signification et une connotation différente pour les professionnels de santé et la population générale). Un support visuel (planches anatomiques plus ou moins simplifiées, schémas) peut être utilisé afin de faciliter la compréhension.

Il est conseillé d'intégrer les parents dans le processus de l'annonce afin de savoir ce qu'ils peuvent dire et quand à l'enfant, dans l'optique de préparer l'enfant à l'annonce de la pathologie.

Les répercussions de cette annonce ne sont pas les mêmes selon le type de DSD.

Chez les enfants dont le sexe d'élevage correspond au diagnostic, les principales problématiques rencontrées concernent la fertilité, le traitement au long court et le questionnement concernant l'identité.

Il en va tout autrement pour les enfants 46 XY élevés en filles.

Prenons le cas d'Inès. Aujourd'hui âgée de huit ans, un traitement hormonal va devoir être mis en place, la fillette approchant de la puberté.

Il faudra donc lui expliquer pourquoi elle a besoin de ce traitement et pourquoi il est nécessaire qu'elle le prenne de manière consciencieuse.

Le fait de lui expliquer qu'elle a besoin de ce traitement parce qu'elle n'a pas gonades, et que, si elle ne prend pas ce traitement, le développement de ses caractères sexuels secondaires ne se fera pas et qu'elle pourrait développer un physique androïde, voir sa voix muer... ne vient-il ébranler l'identité que la fillette s'est construite jusque-là ?

Et au moment de l'adolescence, il faudra également lui préciser pourquoi elle ne peut pas avoir de règles. Il faudra également lui expliquer qu'il pourra être nécessaire d'agrandir son vagin s'il est jugé trop étroit, soit par chirurgie soit par dilataateurs, pour permettre les rapports sexuels.

Tout ceci conduisant à la question de la fertilité : elle ne pourra pas avoir d'enfants.

Tous ces éléments, progressivement expliqués et échelonnés pendant le suivi de l'enfant, peuvent fortement remettre en cause tout ce que la jeune fille pouvait penser jusqu'alors.

Elle ne correspond pas à la norme qui veut qu'un caryotype 46 XX corresponde à une fille et qu'un caryotype 46 XY corresponde à un garçon. Elle a un caryotype 46 XY, se sent fille, a un vagin mais ni ovaire ni utérus : qu'est-elle alors ?

Cette annonce peut être très difficile pour ces jeunes filles avec l'apparition d'une rancune envers leurs parents qui étaient au courant de leur maladie mais qui ne les ont pas informées.

L'entourage familial, l'environnement social, sont importants pour ces jeunes filles.

S'ils sont soutenant, cette annonce, ce questionnement, peuvent être mieux supportés et la jeune fille arrive mieux à s'accepter telle qu'elle est, avec sa part de « singularité ».

On retrouve ce même type de procédé dans l'annonce, ainsi que les mêmes questionnements pour les enfants 46 XY souffrant d'une insensibilité partielle aux androgènes.

Dans tous les cas, un psychologue doit être proposé aux patients une fois que l'annonce de la maladie est faite.

III. Quel intérêt pour les sages-femmes ?

1. Dépistage des situations à risque en anténatal

La sage-femme a un rôle à jouer dans le dépistage des situations à risque.

Cela commence par un interrogatoire précis et rigoureux lors de la première consultation.

Ainsi elle devra se renseigner sur les antécédents familiaux des deux membres du couple, notamment :

- les antécédents de décès d'enfants en bas âge,
- les antécédents de malformations (surtout au niveau génital),

- des cas d'HCS connus dans la famille et si tel est le cas, si un dépistage de mutations a été réalisé chez le conjoint concerné.

Concernant les antécédents propres à la femme et à son conjoint, elle devra rechercher :

- si l'un des membres du couple se sait porteur d'une mutation risquant, si elle se retrouve à l'état homozygote chez l'enfant, d'entraîner une anomalie de développement des OGE,
- des liens de consanguinité entre les deux membres du couple,
- si l'un des deux membres du couple est atteint d'HCS.

Il lui faudra également se renseigner sur l'environnement de la femme afin de mettre en évidence une exposition à des produits toxiques perturbateurs endocriniens.

Si l'interrogatoire révèle que l'un des deux membres du couple se sait porteur d'une mutation, et encore plus s'ils ont tous deux des relations de parenté, il lui faudra alors adresser l'autre conjoint pour un conseil génétique afin de savoir si lui aussi est porteur d'une mutation et s'il y a donc un risque de pathologie pour l'enfant à venir.

Si les deux membres du couple déclarent être porteurs de mutations génétiques (concerne dans la majorité des cas l'HCS), il lui faudra proposer au couple un diagnostic anténatal (pour éviter la virilisation d'un fœtus féminin).

Selon les recommandations de l'HAS, une femme atteinte d'une maladie de système ou d'une maladie rare doit faire suivre sa grossesse régulièrement par un gynécologue-obstétricien (suivi de type B) [32]. Si la sage-femme reçoit une femme atteinte d'HCS, elle doit donc l'adresser à un gynéco-obstétricien.

De plus, même si la sage-femme peut ne pas être amenée à suivre la grossesse de ces patientes, elle peut tout de même les rencontrer, avec leur conjoint, lors de l'entretien prénatal et des séances de préparation à la naissance et à la parentalité.

Cela peut être le moment de rassurer les couples pour lesquels un diagnostic d'HCS, dans la majorité des cas, a été fait. En créant un climat sécurisant, de confiance, elle peut amener le couple à livrer ses inquiétudes, ses angoisses pour l'avenir de l'enfant à naître. C'est également l'occasion d'insister sur l'importance du traitement préventif et l'importance du suivi de la grossesse par le gynécologue mais aussi par un endocrinologue pour surveiller l'équilibre de ce traitement.

Nous pouvons illustrer cette situation par la mère d'Emma qui, pendant sa grossesse n'a pas voulu de suivi endocrinologique, et qui, probablement à cause d'un traitement mal équilibré, a donné naissance à une petite fille virilisée.

2. Examen à la naissance et accompagnement des parents

L'examen clinique réalisé systématiquement après la naissance doit être le plus complet possible.

Ainsi lors de l'examen de la région uro-génitale, la recherche de gonades doit être systématique :

- chez les garçons il faut s'assurer que les deux testis sont bien descendus dans le scrotum et partir du principe que toute cryptorchidie bilatérale est une HCS jusqu'à preuve du contraire,
- lorsque les OGE ne permettent pas de déterminer le sexe de l'enfant, la palpation de gonades orientera plutôt vers un 46 XY DSD,
- chez les fillettes, il faut rechercher la présence de masses au niveau inguinal.

Il est important de décrire précisément ce qui est observé :

- l'aspect du bourgeon génital : longueur, présence ou non d'un méat urinaire à l'extrémité,
- l'aspect des bourrelets génitaux : striés ou lisses, pigmentés ou non, fusionnés ou non,
- le nombre d'orifices périnéaux ainsi que leur position.

En novembre 2015, le Réseau Sécurité Naissance des Pays de Loire a émis des recommandations sur l'examen des organes génitaux (cf annexe 3) ainsi que sur la conduite à avoir face aux parents [33].

En effet, une fois l'examen réalisé, la mission la plus délicate reste l'annonce aux parents.

L'usage des termes d' « ambiguïté », « hermaphrodisme ou pseudo-hermaphrodisme », « intersexualité » est à proscrire. Il est recommandé de parler d' « anomalie des organes génitaux » et d'utiliser des termes neutres en désignant leur enfant : « le bébé » plutôt que « garçon ou fille », parler de gonades, bourgeon et bourrelets génitaux.

La sage-femme peut également être présente lorsque les pédiatres viendront rencontrer les parents pour leur expliquer la situation de leur enfant pendant leur séjour à la maternité.

Elle pourra ainsi revenir sur cette annonce avec les parents et préciser des points qui auraient pu rester incompris.

3. Retour à la maison

Deux cas peuvent se présenter : celui où, comme pour Rosalie, la pathologie n'était pas connue à la sortie de la maternité ; et celui où l'annonce a été faite pendant le séjour, la sage-femme rencontrant le couple mère-enfant lors d'une visite à domicile ou lors d'une séance de rééducation périnéale.

3.1 Pathologie ignorée à la sortie de la maternité

Comme nous avons pu le voir pour Rosalie, le diagnostic d'HCS n'a été posé qu'à J8. Exceptionnellement donc, les patientes peuvent retourner à domicile sans qu'aucune anomalie des OGE de leur enfant n'ait été dépistée au cours du séjour en maternité.

Lors de la visite de la sage-femme effectuée dans le cadre du programme d'accompagnement de retour à domicile (PRADO) proposé par l'assurance maladie, celle-ci surveille la prise de poids de l'enfant ainsi que son état de santé général. Elle peut alors dépister des signes de déshydratation de l'enfant, voire constater des anomalies qui n'auraient pas été vues en maternité soit en refaisant l'examen clinique du nouveau-né soit en discutant avec la mère.

Et ce d'autant plus qu'avec la mise en place des sorties anticipées (c'est-à-dire dans les 72 heures qui suivent un accouchement eutocique) et l'obligation d'être prise en charge par un professionnel de santé (médecin généraliste, sage-femme) dans les 24 heures qui suivent la sortie, elle est généralement le premier professionnel que rencontrent les parents, l'examen du nouveau-né par le pédiatre ou médecin généraliste n'étant prévu qu'entre J6 et J10 [34].

Ainsi si elle dépiste une anomalie, c'est à elle d'adresser l'enfant aux urgences pédiatriques afin qu'un diagnostic soit établi. Elle doit également annoncer aux parents qu'elle remarque une anomalie de développement et qu'elle suspecte une pathologie sous-jacente. Elle doit donc avoir connaissance des termes à utiliser dans ces situations, être capable de répondre aux questions que les parents lui poseront, et de les rassurer. Certes ce défaut de développement n'a pas été vu en maternité mais il a rapidement été dépisté après le retour à domicile ce qui permettra d'adresser l'enfant aux professionnels compétents et ainsi de ne pas avoir un retard important à la prise en charge de sa pathologie.

3.2 Pathologie connue à la sortie de la maternité

La sage-femme peut rencontrer le couple et l'enfant lors des visites recommandées par l'HAS après la sortie de la maternité, ou lors de séances de rééducation périnéale. Elle veille alors au bon établissement du lien entre les parents et leur enfant. N'étant pas présente lors de l'annonce, elle peut reprendre avec le couple les explications qui leur ont été données et éclaircir des points qui seraient restés incompris.

La survenue d'anomalie des organes génitaux étant un phénomène rare, l'enfant devient souvent le « cas à voir » de l'hôpital pendant la durée du séjour, et les parents, pour qui la situation reste un bouleversement, peuvent se détacher de cet enfant si différent des autres.

La sage-femme alors rassurera les parents, leur rappellera que leur enfant ne se limite pas à cette seule anomalie, pour aider à rétablir le lien entre le couple et leur enfant qui a pu être fragilisé pendant le séjour à l'hôpital.

En rencontrant régulièrement la femme lors des séances de rééducation périnéale, elle discute et reprend avec elle l'évolution de son enfant, les rencontres de l'enfant et du couple avec les pédiatres. En parlant, la femme livre ainsi ses inquiétudes, ses incertitudes concernant son enfant, que la sage-femme peut reprendre avec elle pour la rassurer.

La sage-femme proposera au couple (ou à un des parent) de rencontrer un psychologue si elle juge que le stress, l'angoisse parentale sont trop importants et qu'elle ne peut donc pas assurer seule une prise en charge optimale du couple.

CONCLUSION

Bien que les anomalies de développement des organes génitaux soient des situations rares, il est important de connaître la prise en charge afin de pouvoir commencer à répondre aux interrogations des parents avant la rencontre avec les pédiatres.

La sage-femme doit pouvoir dépister les situations à risque en anténatal par un interrogatoire minutieux et réorienter les futurs parents pour un suivi de grossesse adapté. Elle doit savoir identifier une anomalie de développement des organes génitaux lors de l'examen clinique réalisé à la naissance, et effectuer l'annonce de cette anomalie aux parents. Pour que l'annonce soit la moins traumatique possible pour les parents, la sage-femme doit garder en mémoire qu'il faut utiliser un langage volontairement neutre et ne pas utiliser les anciennes dénominations comme « pseudohermaphrodisme » ou « ambiguïté sexuelle » qui peuvent affecter la relation naissante entre les parents et leur enfant.

L'annonce de cette situation est bouleversante. Elle peut fragiliser autant les parents que l'enfant lorsque celui-ci est en âge de comprendre. Il est donc important de proposer un soutien psychologique aux parents dans les jours suivant la naissance, et à l'enfant ou adolescent lorsqu'il ou elle a saisi les implications de sa maladie.

La prise en charge médicale se fera tout au long de la vie de l'individu. Le suivi chirurgical, principalement réalisé dans la première année de vie, peut se poursuivre pendant l'adolescence chez les jeunes filles pour qui il peut être nécessaire de réaliser une plastie vaginale.

L'annonce de la maladie et la poursuite des interventions pendant l'adolescence est une source de questionnement important pour ces enfants : un suivi psychologique doit être associé au suivi médical.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Embryologie humaine [Internet]. Fribourg : Campus virtuel suisse ; c2005-2008. Organogenèse module système génital. Disponible sur : <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/planmodgenital.html> (consulté le 26/16/2105)
- [2] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES), European Society for Pediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2:148-62.
- [3] Grimbsy GM, Leclair MD, Schnek FX, Lee PA, Wolffenbuttel KP. Disorders of sex development. In: DeVries CR, Nijman R. *Congenital anomalies in children.* Vancouver : SIU communication office; 2013. p.79-99.
- [4] Orphanet [Internet]. Paris: INSERM. Hyperplasie congénitale des surrénales. Disponible sur : [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=648&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales&title=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=648&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales&title=Hyperplasie-congenitale-des-surrenales&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 01/01/2016)
- [5] Chitty LS, Chatelin P, Wolffenbuttel KP, Aigrain Y. Prenatal management of disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2012;8:576-84.
- [6] Haute Autorité de Santé [Internet]. ALD hors liste – Hyperplasie congénitale des surrénales. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1058546/fr/ald-hors-liste-hyperplasie-congenitale-des-surrenales. (consulté le 26/12/2015)
- [7] Code Civil, article 55.
- [8] Callu MF, Chatelin P. Aspects médico-juridiques des défauts du développement sexuel à la naissance. In : Leonhard J, Py B, Vialla F. *Mélanges en l'honneur de Gérard Mémeteau.* LEH Editions; 2015. p.471-80.

- [9] Woodward M, Neilson A. Disorders of sex development. In: Coran A, Adzick NS, Krummel T, Laberge JM, Shamberger R, Caldamone A. Pediatric surgery II. 2013. p.646-51.
- [10] Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24:197-218.
- [11] Hugues IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. Lancet. 2012;380:1419-28.
- [12] Creighton S, Chernausk SD, Romao R, Ransley P, Salle JP. Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development. J Pediatr Urol. 2012;8:602-10.
- [13] Göllü G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Senyücel MF, Aktug T et al. Ambiguous genitalia: a overview of 17 years' experience. J Pediatr Surg Case Rep. 2007;42:840-44.
- [14] Massanyi EZ, DiCarlo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46 XY disorders of sex development. J Pediatr Urol. 2013;9:368-79.
- [15] Vidal I, Brindusa Gorduzza D, Haraux E, Gay CL, Chatelin P, Nicolino M et al. Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24:311-24.
- [16] Creighton SM. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. BJU Int. 2004;93 Suppl 3:S44-6.
- [17] Association Française d'Urologie [Internet]. Prise en charge chirurgicale de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) chez la fille. Disponible sur : <http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/prise-en-charge-chirurgicale-de-lhyperplasie-congenitale-des-surrenales-hcs-chez-la-fille.html> (consulté le 01/01/2016)
- [18] American Academy of Pediatrics [Internet]. Guidelines for referral to pediatric surgical specialists. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/110/1/187.full.pdf> (consulté le 01/01/2016)

- [19] European Association of Urology Guidelines [Internet]. Disponible sur : <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2015-Edn..pdf> (consulté le 01/01/2016)
- [20] Hadidi AT, Azmy AF. Hypospadias surgery. Berlin: Springer; 2004.
- [21] Netto J, Ferrarez C, Schindler Leal A, Tucci S, Gomes C, Barroso U. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. *J Pediatr Urol.* 2013;9:971-79.
- [22] Malik RD, Liu DB. Survey of pediatric urologists on the preoperative use of testosterone in the surgical correction of hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2014;10:840-43.
- [23] Schober J, Nordenström A, Hoebeke P, Lee P, Houk C, Looijenga L et al. Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *J Pediatr Urol.* 2012;8:616-23.
- [24] Hewitt J, Zacharin M. Hormones replacement in disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:437-47.
- [25] Stikkelbroeck N, Beerendonk C, Willemsen W, Schreuders-Bais A, Feitz W, Rieu P et al. The long term outcome of feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychological development and satisfaction in adult female patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16:289-96.
- [26] Lean WL, Deshpande A, Hutson J, Grover S. Cosmetic and anatomic outcomes after feminizing surgery for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2005;40:1856-60.
- [27] Lee P, Schober J, Nordenström A, Hoebeke P, Houk C, Manzoni G et al. Review of recent data of disorders of sex development (DSD) : emphasis on surgical and sexual outcomes.
- [28] Mateu J, Reyner M, Violla F. Les assises du corps transformé. Les études hospitalières ; 2010.
- [29] Jordan-Young R. Hormones, context, and « brain gender »: a review of evidence from congenital adrenal hyperplasia. *Social science and medicine.* 2012;74:1738-44.

[30] Psychologie, éducation et enseignement spécialisé [Internet]. Quelques repères en psychologie de l'enfant et du pré-adolescent. Disponible sur : <http://dcalin.fr/cerpe/cerpe09.html> (consulte le 01/01/2016)

[31] Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:325-34.

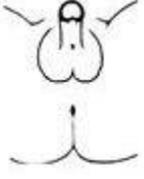
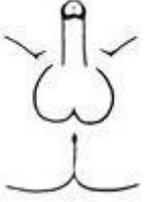
[32] Haute Autorité de Santé [Internet]. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees (consulté le 01/01/2016)

[33] Réseau sécurité naissance [Internet]. Prise en charge d'une anomalie des organes génitaux découverte à la naissance. Disponible sur : <http://www.reseau-naissance.fr/data/mediashare/2u/gx57qlxwt5zaotgrrpyg445w6fop94-org.pdf> (consulté le 26/12/2015)

[34] Haute Autorité de Santé [Internet]. Sortie de maternité après accouchement : conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leurs nouveau-nés. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1290110/fr/sortie-de-maternite-apres-accouchement-conditions-et-organisation-du-retour-a-domicile-des-meres-et-de-leurs-nouveau-nes (consulté le 01/01/2016)

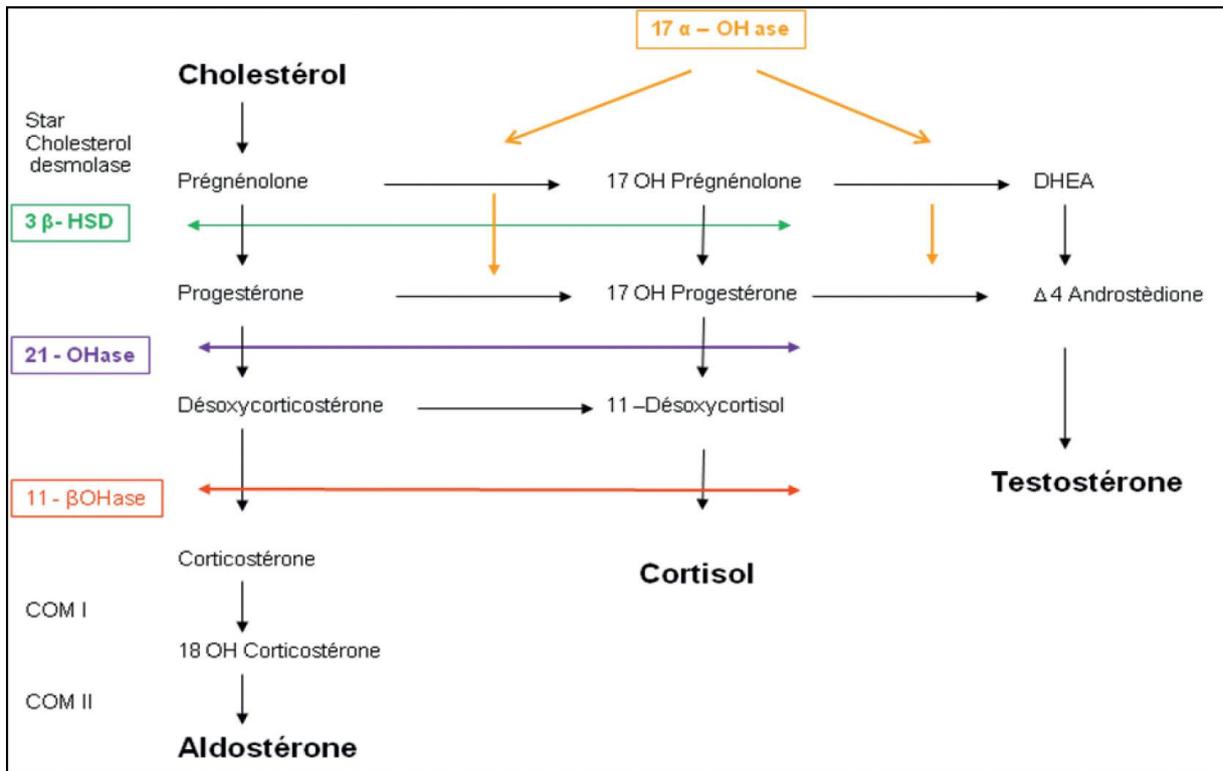
ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Prader

	Description	Illustrations	
Stade 1	Hypertrophie clitoridienne		
Stade 2	Hypertrophie clitoridienne. Fusion postérieure des grandes lèvres. Orifices urétral et vaginal distincts.		
Stade 3	Hypertrophie clitoridienne importante. Fusion quasi complète des grandes lèvres. Un seul orifice urogénital périnéal.		
Stade 4	Aspect d'hypospade périnéal avec verge hypoplasique. Fusion complète des bourrelets génitaux. Orifice urogénital unique à la base de la verge.		
Stade 5	Verge bien développée. Scrotum vide. Orifice urogénital à l'extrémité du gland.		

Source illustrations : BMJ Best Practice. Prader score. [image en ligne]. <<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/699/resources/image/bp/7.html> > (consultée le 26 décembre 2015)

Annexe 2 : Synthèse des stéroïdes surrénaliens



Source schéma : Université médicale virtuelle francophone. Synthèse des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes et des androgènes surrénaliens. [Image en ligne]

<http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/insuffisance_surrenale/site/html/1.html> (consultée le 26 décembre 2015)

Annexe 3 : Fiche descriptive clinique, Réseau Sécurité Naissance

FICHE DESCRIPTIVE CLINIQUE

Etiquette
patient

Décrire précisément les organes génitaux:

1- le bourgeon génital :

- taille mesurée en mm : longueur et largeur
- aspect coudé : oui / non
- position du méat urétral (cf schéma) :
 - pénien normal (au bout du bourgeon)
 - antérieur
 - moyen
 - postérieur :
 - pénoscrotal
 - scrotal
 - périnéal

2- les bourrelets génitaux :

- aspect :
 - striés ou lisses
 - pigmentés oui / non
- fusion médiane :
 - complète
 - incomplète, postérieure
 - aucune
- deuxième orifice périnéal :
 - présent
 - absent
- palpation de gonades
 - à droite :
 - dans les bourrelets génitaux
 - dans les plis inguinaux
 - non palpée
 - à gauche :
 - dans les bourrelets génitaux
 - dans les plis inguinaux
 - non palpée
- anomalie de l'anus : oui / non (normal ou antéposé, perméabilité, autre anomalie, ...)

3- les orifices : existence de 1 ou 2 orifices :

- orifice urinaire
- orifice génital

Faire un examen clinique général, en particulier à la recherche

- d'autres malformations ou dysmorphie oui/ non
 - œil (colobome irien ?)
 - palais (fente palatine ?)
 - cœur (souffle ?)
 - dysmorphie
 - autre ?
- d'un RCIU oui / non

Rechercher à l'interrogatoire :

- ATCD familiaux, consanguinité,
- Médicaments pris pendant la grossesse,
- Signes d'hyperandrogénie maternelle au cours de la grossesse (pilosité, acné).

RSN_Novembre 2015

Source : Réseau sécurité naissance. Annexes du protocole de prise en charge d'une anomalie de développement des organes génitaux à la naissance. [document électronique]. Nantes, 2015, <http://www.reseau-naissance.fr/data/mediashare/d8/hsurh3h0ibsgamtoojscpsbiw5whqv-org.pdf>

RESUME

Les anomalies de développement des organes génitaux (anciennement appelés pseudohermaphrodisme, intersexe ou ambiguïté sexuelle) sont liés à de multiples étiologies et touchent 1/4500 enfant à la naissance. Ces anomalies posent la question de l'assignation du sexe de l'enfant lors de la naissance, et même du changement de sexe lorsque l'anomalie de développement est constatée après la naissance.

Nous nous sommes interrogés sur la prise en charge médicale et chirurgicale de ces enfants, ainsi que sur le devenir physique et psychologique de ces enfants. Pour cela nous nous sommes appuyés sur les données de la littérature que nous avons comparées aux cas de cinq enfants suivis au CHU de Nantes. L'enfant la plus âgée de notre étude ayant huit ans, les éléments concernant le devenir de ces enfants se basent sur les données de la littérature.

Mots clés : anomalies du développement sexuel, suivi multidisciplinaire