

Ethique et imagerie des troubles de la différenciation sexuelle chez le nouveau-né

Fred AVNI Héloïse LERISSON Maryse CARTIGNY

Services de radiopédiatrie et endocrinologie pédiatrique

Hôpital Jeanne de Flandre – CHRU Lille

Freddy.Avni@chru-lille.fr

1) **Introduction**

Face à un nouveau-né présentant un trouble de la différenciation sexuelle (TDS), le néonatalogue se trouve très souvent dans une situation d'urgence nécessitant des décisions et des actions rapides pour prévenir des complications potentielles, décider des investigations et surtout apporter des explications et tout le support nécessaire à des parents complètement désorientés. Il doit rapidement obtenir l'intervention des différents spécialistes concernés et experts pour ce type de pathologie. Comme toujours, ce groupe pluridisciplinaire devra tenir compte des données cliniques, familiales, biologiques, génétiques et morphologiques avant de décider de l'assignation du genre et des traitements éventuels.

Les données scientifiques les plus récentes démontrent la complexité croissante du problème tant du point de vue diagnostique que du point de vue thérapeutique même si les processus menant aux troubles de différenciation sont pour certains d'entre eux mieux compris.

Par ailleurs, les législateurs (européens) essaient d'adapter les lois existantes en fonction de l'évolution des connaissances et des valeurs de nos sociétés mettant en avant le libre choix et la nécessité de consentement du patient ce qui implique parfois un report des décisions surtout thérapeutiques.

L'équipe ou les équipes qui prendront en charge le nouveau-né se devra/ devront de l'accompagner lui et ses parents, bien au-delà de la période néonatale.

L'imagerie fait partie intégrante de la prise en charge et du suivi des patients tout au long de leur parcours. L'implication de l'imagerie a elle aussi évolué, suivant en cela les progrès technologiques. Il reste que l'imageur doit rester extrêmement prudent dans la gestion des patients et de leur famille. Idéalement, tout résultat doit être communiqué de manière consensuelle avec les médecins en charge du patient.

2) **La différenciation sexuelle**

Les composants de la différenciation sexuelle au sens physique du terme comprennent les chromosomes, les gonades ainsi que les organes génitaux externes et internes.

Le développement embryologique progresse en 2 phases (sous l'action de nombreux gènes, facteurs de transcription, enzymes et récepteurs). La première phase est celle de la *détermination sexuelle*: la

gonade primitive indifférenciée se transforme en testicule ou ovaire. La deuxième phase est celle de la *différentiation sexuelle*: les sexes phénotypiques se développent sous l'impulsion des gonades et d'autres hormones.

Pour le sexe mâle, l'action du gène SRY (présent sur le chromosome Y) est essentielle pour la transformation de la gonade en testicule autour de la 6^e semaine. En début de grossesse, l'HCG placentaire stimule les cellules de Leydig pour produire des androgènes (testostérone). Cette fonction est ensuite reprise par la LH pituitaire fœtale; les récepteurs androgéniques vont induire le développement des canaux de Wolff qui se transforment en canaux déférents, vésicules séminales et épидидymes. L'hormone antimüllérienne (HAM) produite par les cellules de Sertoli des testicules mène à l'involution des canaux mullériens. L'enzyme 5 α réductase transforme la testostérone en dihydrotestostérone qui induira la fusion des replis labio-scrotaux et la croissance pénienne (en ce y compris la migration de l'urètre jusqu'au sommet pénien). La plupart de ces événements surviennent durant le 1^{er} trimestre. La croissance pénienne et la descente testiculaire surviennent durant le 3^e trimestre.

Pour le sexe féminin, l'action de différents gènes (WNT4, DAX1, R-spondin et FOXL2) est essentielle au développement de l'ovaire. Le gène WNT4 est aussi requis pour la formation des structures mullériennes et leur transformation en utérus, trompes ainsi que le 1/3 supérieur du vagin. L'absence d'HAM permet la persistance et le développement des structures mullériennes ; l'absence d'androgènes induit l'involution des canaux de Wolff et le développement de la morphologie génitale externe.

3) Classification des troubles de la différenciation sexuelle (TDS)

La terminologie actuelle est basée sur l'approche chromosomique. Les TDS sont ainsi répartis en 3 grands groupes : les TDS liés aux chromosomes sexuels, les TDS, XY et les TDS, XX (Tableau 1).

4) Approche diagnostique

L'approche diagnostique devra intégrer les différents éléments à disposition, incluant le déroulement de la grossesse, les antécédents familiaux, les éléments cliniques menant à la suspicion de TDS, les résultats des différents examens complémentaires réalisés (biologiques, hormonaux et génétiques) ainsi que les constatations de l'imagerie.

a. Le déroulement de la grossesse

Il sera important de récolter toutes les informations en rapport avec le déroulement de la grossesse et tout particulièrement la prise de médicaments ayant une influence hormonale ainsi que bien entendu les éventuelles anomalies dépistées durant les échographies obstétricales (Voir plus loin). Ces dernières auront potentiellement conduit à des investigations complémentaires (Caryotypes, NIPT test) dont les résultats devront être connus.

b. Les antécédents familiaux

Les antécédents familiaux sont importants à vérifier : consanguinité, antécédents de TDS, de mort fœtale inexplicée, d'hypertrophie congénitale des surrénales...

c. Examen clinique et suspicion de TDS

L'examen clinique méticuleux d'un nouveau-né suspect de TDS est essentiel. Le but est de rechercher des anomalies associées qui orienteront vers un syndrome polymalformatif. L'examen des organes génitaux doit inclure les organes génitaux externes, les plis inguinaux, les replis labio-scrotaux.

Dans de nombreux cas, la suspicion de TDS est élevée (p.ex : clitoridomégalie chez un nouveau-né de sexe féminin et toute anomalie constatée in utéro) ; dans d'autres cas, il existera des points d'appel qui entraîneront des investigations plus poussées :

En particulier :

- Chez le garçon : l'absence bilatérale de descente testiculaire, un scrotum bifide, un hypospade sévère ou encore un hypospade associé à l'absence testiculaire, un micropénis
- Chez la fille : clitoridomégalie, orifice uro-génital unique, hernie inguinale, aspect atypique des replis labiaux, masse labiale

d. Examens complémentaires

L'obtention rapide du caryotype complet est essentielle. Sa connaissance orientera significativement les examens. En cas de TDS et un caryotype XX, l'urgence sera de confirmer un diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). En cas de caryotype XY, la testostérone et l'HAM devront être mesurées afin de tester la fonction testiculaire. En fonction des résultats d'autres examens pourront être réalisés.

L'imagerie joue un rôle potentiel important à deux stades : le premier in utéro; le deuxième en période néonatale (voir ci- après)

5) Apport de l'imagerie

a. Le diagnostic anténatal

i. Détermination du sexe fœtal par échographie

Dès la fin du premier trimestre, il existe une différence d'orientation du tubercule génital. Le phallus est orienté plus verticalement que le clitoris. Cette différence peut être démontrée par échographie obstétricale sur une coupe sagittale stricte du fœtus.

Au deuxième trimestre, l'aspect du sexe féminin (visualisation des grandes lèvres) est bien différenciable du sexe masculin (visualisation du pénis et des bourses vides). Cette différenciation est encore plus aisée au 3^{ème} trimestre. On distingue aisément les grandes et les petites lèvres chez le fœtus de sexe féminin, de plus il est souvent aisé de démontrer l'utérus (surtout le col). Chez le fœtus de sexe masculin, on peut suivre le développement du pénis et la descente testiculaire (à partir de la 25^{ème} semaine). Cette présence intrascrotale des testicules est de règle vers la 32^{ème} semaine; cependant, elle peut être asymétrique et parfois encore incomplète à la naissance.

ii. Troubles de différenciation sexuelle (TDS)

Durant l'échographie obstétricale plusieurs éléments conduisent à une suspicion de TDS:

- *Une anomalie de la verge* : pénis court, enfoui, courbé, un hypospade sévère, un scrotum bifide
- *Une anomalie des OGE chez la fille* : hypertrophie clitoridienne, aspect atypique des grandes lèvres

Plusieurs éléments supplémentaires devront être vérifiés et permettront d'orienter la réflexion anténatale et la prise en charge postnatale : ce sont d'une part la présence d'un *utérus* de l'autre la *descente testiculaire*. Un autre élément capital sera l'évaluation du caryotype. Peu d'éléments hormonaux peuvent être évalués déjà in utéro.

En cas d'hypertrophie du clitoris ou de discordance phénotype/génotype il sera important de visualiser les surrénales à la recherche d'hypertrophie ou d'autres anomalies congénitale des surrénales.

b. *L'imagerie néonatale*

i. Apport de l'échographie

La réalisation d'une échographie est essentielle. Elle comprendra dans un premier temps une évaluation ciblée de la cavité pelvienne, du périnée, des replis labio-scrotaux, des creux inguinaux et des surrénales. Elle sera complétée par un examen des voies urinaires, du foie et des voies biliaires, du pancréas et de la rate afin de rechercher des associations malformatives.

Des sondes linéaires et courbes de haute fréquence sont utilisées. L'examen débutera par une approche trans-abdominale et sera complétée par l'approche trans-périnéale.

L'étude doit être systématique et standardisée (Tableau 2). Le premier élément est la vérification de la présence de structures mullériennes, essentiellement l'utérus et le vagin, ensuite les gonades, les surrénales et le reste de la cavité abdominale

En fonction des situations, il faudra donc établir:

1) Si un **utérus** est présent ou non, s'il est de taille normale, s'il existe une imprégnation hormonale au niveau du col. Dans des conditions normales, l'utérus mesure environ 3-4 cm de longueur et présente un renflement cervical caractéristique lié à l'imprégnation hormonale placentaire-maternelle. La ligne cavitaire peut être surlignée et échogène.

2) Si le **vagin** est présent (même en l'absence d'utérus) ou absent, plat ou distendu par du liquide d'origine utérine ou urinaire. Le vagin prolonge l'utérus vers le périnée où il s'ouvre par un orifice situé près de l'orifice urétral et en avant de l'anus. Dans certaines circonstances, la présence d'une fistule uréthro-vaginale pourra être suspectée.

3) Où sont localisées les **gonades** ?

- Localisation normale, intrascrotale pour les testicules

- Localisation normale, para-utérine (ou un peu plus haut) pour les ovaires

- Ectopiques, dans les bourrelets génitaux, dans les canaux inguinaux, intraabdominales (pour les testicules...), dans les échancrures ischiatiques...

4) Quel est la taille et l'aspect des gonades ?

- Aspect de type ovaire (avec des follicules)

- Aspect de type testicule (avec un raphé médian)

- Aspect indifférencié (nodulaire, échogène...)

5) Quel est l'aspect et la taille des **surrénales** ?

- Normal (en V ou Y) avec une différenciation C-M

- De grande taille et cérébriforme

- D'aspect tumoral sans DCM

- Absentes ou hypoplasiques

6) Qu'en est-il des autres organes de la cavité abdominale ?

7) Y a-t-il une anomalie d'un autre système anatomique...par exemple du SNC ?

L'examen permettra ainsi d'établir une cartographie anatomique et apportera des éléments qui permettront d'orienter d'autres examens complémentaires.

Si dans quelques cas, surtout en cas d'anomalies surrénaliennes, un diagnostic précis pourra être établi, chez la majorité des patients, le diagnostic restera incomplet. *De ce fait, le dialogue avec les parents présents durant l'échographie devra rester très neutre et prudent.* Toute information donnée devra par ailleurs être transmise au pédiatre.

ii. La génitographie et la cystographie

Du fait du développement continu de l'échographie, le recours à la génitographie s'est réduit. Les indications majeures restent la suspicion d'une fistule uréthro-vaginale, l'existence d'un orifice périnéal unique chez le nouveau-né féminin. De manière corollaire, le présence d'un orifice supplémentaire chez un nouveau-né de phénotype masculin constitue également une indication d'opacification.

iii. L'IRM

L'IRM présente l'avantage d'une approche anatomique multiplanare. Dans ce cadre, l'examen permet une évaluation anatomique précise de la cavité pelvienne. L'examen paraît surtout intéressant pour évaluer des malformations génito-urinaires complexes et repérer les gonades en situation intra-abdominales

Conclusion

La prise en charge de nouveau-nés présentant un TDS est un problème délicat impliquant une part médicale, une part philosophique et une part éthique. L'approche doit en être prudente et pluridisciplinaire pour prendre en compte le patient – son présent et son avenir – et ses parents. Il faut aussi prendre en compte l'évolution des connaissances. L'imagerie adaptée à chaque cas, fait partie intégrante de la prise en charge.

Références

- 1) **Wherret DK** (2015) Approach to the infant with suspected disorder of sex development
Pediatr Clin N Amer 62: 983-999
- 2) **Hiort O Birnbaum W Marshall L & al (2014)** Management of disorders of sex development
Nat rev Endocrinol 10: 520-529
- 3) **Cools M Nordenstrom A Robeva R & al (2018)** Caring for individuals with DSD: a consensus statement
Nat Rev Endocrinol 14: 415-429
- 4) **Mendonca BB Domenico S Arnhold JP & al (2009)** 46,XY disorders (DSD)
Clin Endocrinol 70: 173-187
- 5) **Kousta E Papathanasiou A Skordis N (2010)** Sex determination and DSD according to revised nomenclature and classification in 46XX individuals
Hormones 9: 218-231
- 6) **Lee PA Houk CP Ahmed SF & al (2006)** Consensus management of intersex disorders
Pediatrics 118; e488
- 7) **Odeh M Grinin V Kais M & al (2009)** US sex determination
Obstet Gynecol Survey 64: 50-57
- 8) **Rotondi M Valenzano F Bilancioni E & al (2001)** Prenatal measurement of testicular diameter by US: development of fetal male gender and evaluation of testicular descent
Prenat Diagn 21: 112-115
- 9) **Chitty LS Chatelain P Wolffenbuttel KP & al (2012)** Prenatal diagnosis of DSD
J Pediatr Urol 8: 576-584
- 10) **Lynch TA Ruzzo K Sack V and Rijhsinghani A (2016)** Fetal sex determination using NIPT and US as a method for diagnosing important fetal sex abnormalities
Prenat Diagn 36: 888-890
- 11) **Paltiel HJ Phelps A (2014)** US of the pediatric female pelvis
Radiology 270: 644-657
- 12) **Kaplan SL Edgar JC Ford EG & al (2016)** Size of ovaries, uterus and breast by US in full term neonates aged 0-3 days
Pediatr Radiol 46: 1837- 1847
- 13) **Son JK Taylor GA (2014)** Transperineal US
Pediatr Radiol 44: 193-201
- 14) **Otero HJ Rubio E Blask E (2015)** Ovary and testicle and everything in between: lesions and imaging in the newborn
Semin US, CT and MRI 36: 178-192
- 15) **Sargar KM Khanna G Bowling RH (2017)** Imaging of nonmalignant adrenal lesions in children
RadioGraphics 37: 1648- 1664
- 16) **Moshiri M Chapman T Fechner PY & al (2012)** Evaluation and management of DSD: multidisciplinary approach to a complex diagnosis
RadioGraphics 32: 1599- 1618

- 17) **Chavhan GB Parra DA Oudjanne K & al (2012)** Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach *RadioGraphics* 28: 1891-1904
- 18) **Guerra-Junior G Andrade KC Barcelos IHK & al (2018)** Imaging techniques in the diagnosis of disorders of sex development *Sex Dev* 2018; 12: 95-99
- 19) **Cassart M Massez A donner C & al (2005)** US diagnosis of fetal adrenal hyperplasia : utility for prenatal diagnosis *Prenat Diagn* 25 : 1059- 1072
- 20) **Kim CJ** Congenital lipoid adrenal hyperplasia *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 179-183
- 21) **Karsli T Sutter J Shekhawat PS & al (2016)** X-linked adrenal hypoplasia congenital due to NROB1 (DAX1) deficiency presenting as severe distress in near term infants *Pediatr Neonatol* 57: 444-445
- 22) **Mansour SM Hamed ST Adel L & al (2012)** Does MRI add to US in the assessment of DSD *Eur J Radiol* 81: 2403- 2410

Identité Enfant

Proposition d'une grille de lecture échographique devant un DDS en période néonatale

A/ Examen par voie abdominale

1) UTERUS

Présence	Absence
Si oui : signes d'imprégnation :	oui non
Remarque :	

2) VAGIN

Présence	Absence
Si oui : rétention liquidienne :	oui non
Remarque :	

3) GONADES :

DROITE : Vue	Non vue
Si oui, aspect :	diamètre :mm
Ovaire : Présence de follicules	
Testicule : présence hile fibreux	
Indifférenciée	
Localisation :	

GAUCHE : Vue	Non vue
Si oui, aspect :	diamètre :mm
Ovaire : Présence de follicules	
Testicule : présence hile fibreux	
Indifférenciée	
Localisation :	

4) SURRENALES

DROITE: Normale	Hypertrophie	Hypotrophie
-----------------	--------------	-------------

GAUCHE: Normale	Hypertrophie	Hypotrophie
-----------------	--------------	-------------

5) APPAREIL URINAIRE

Rein DROIT :	
Axe bipolaire :mm	
Remarque :	

Rein GAUCHE :	
Axe bipolaire :mm	
Remarque :	

Vessie :

B/ Examen par voie périnéale

Plis génitaux : Présence de gonade :	
D : oui non	G : oui non
Type :	type :
Vagin : oui non si oui, Rétention : oui non	

Hauteur sinus si visible:		
1/3 Sup urèthre	1/3moyen	1/3inf
Nombre orifice visible :		

C/ Examen des creux inguinaux

DROIT :	
Présence de gonade : oui non	
Si oui, type : ovaire testicule indifférenciée	
Localisation :	

GAUCHE :	
Présence de gonade : oui non	
Si oui, type : ovaire testicule indifférenciée	
Localisation :	

D/ Conclusion :

Tableau 2: Evaluation échographique systématisée

Tableau 1 Classification des TDS

1) TDS et anomalies des chromosomes sexuels

- 47XXY (*S Klinefelter et variantes*)
- 45X (*S de Turner et variantes*)
- 45X/46XY (*dysgénésie gonadique mixte*)
- 46XX/46XY (*chimère*)

2) TDS 46,XY

- Trouble du développement testiculaire

Dysgénésie gonadique partielle ou complète

(SRY, SF1, WT1..)

TDS et ovotestis

S. de régression testiculaire

- Troubles de synthèse des androgènes

S. Smith Lemli Opitz

Déficit en 5 α réductase 2

Mutation récepteurs LH

Déficits enzymatiques surrénaliens et testiculaires

- Trouble d'efficacité des androgènes

Syndrome d'insensibilité aux androgènes

Influence de médicament et d'environnement

- Divers

Syndromes polymalformatifs

Syndrome de persistance des résidus mullériens

Hypogonadisme hypogonadotrope congénital

3) TDS,XX

- Troubles du développement des ovaires

Dysgénésie gonadiques

TDS ovotestis

TDS testiculaire

- Excès d'androgène

Fœtal :

21 hydroxylase

11 hydroxylase

Fœto- placentaire :

Déficit en aromatasase

Déficit en oxidoréductase

Maternel

Tumeurs virilisantes

Médications à effets androgéniques

- Autres

Syndromes ou associations malformatives (cloaque)

Agénésie ou hypoplasie mullérienne (MURCS)

Malformations utérines (MODY V)

Atrésie vaginale (Mc Kusick)