

MALADIES RARES DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL

PRISE EN CHARGE PÉRINATALE MULTIDISCIPLINAIRE EN FRANCHE-COMTÉ



> **CPDPN**
centre
pluridisciplinaire
de diagnostic
prénatal
Pôle Mère-Femme

E.Boucher, C.Cabrol, J.Cattin, Y.Chaussy,
B.Mignot, N.Mottet, B.Mulin

5 octobre 2018



PÉRINATALITÉ
EN FRANCHE-COMTÉ

Pourquoi ce travail ?

- 5-6 enfants présentent une anomalie du développement génital (en cours de grossesse ou à la naissance ...)
- Situation qui pose toujours question
- Entité peu connue des professionnels
- 2 grands objectifs :
 - Limiter le risque d'erreur d'orientation sexuelle administrative (difficultés pour changer l'orientation sexuelle a posteriori, même s'il existe une volonté sociétale de « sexe neutre »)
 - Limiter le risque d'erreurs diagnostiques en discutant des dossiers compliqués avec les centres de référence même en prénatal



Identifier ce qui n'est pas réellement une A.Dev-Gen :

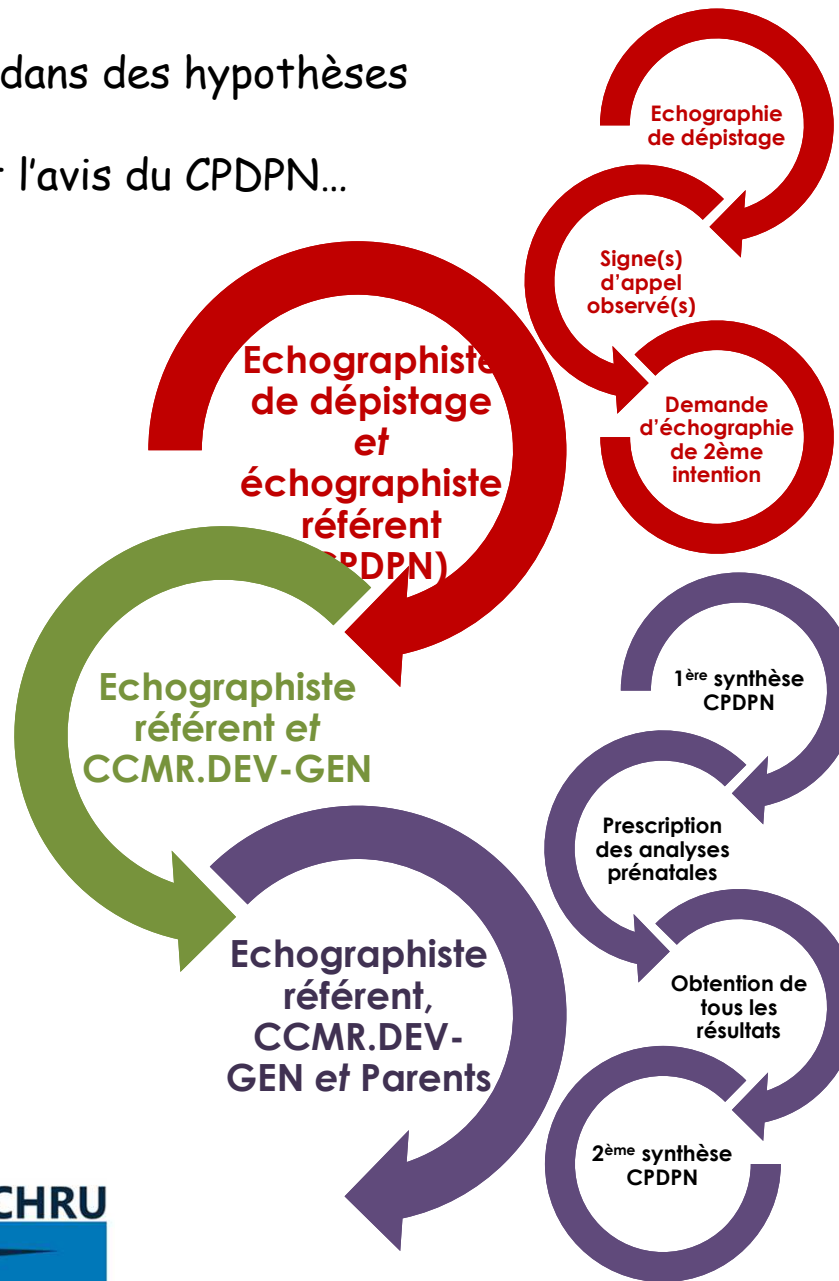
- cryptorchidie unilatérale isolée sans micro pénis,
- micro pénis isolé chez le garçon,
- hypertrophie du capuchon clitoridien chez la fille,
- hypospade antérieur avec testicules palpés.

En cas de doute, il convient :

- de prendre l'avis du médecin du Centre de Compétence (CCMR.Dev-Gen) (Cf. Contacts page 18).
- de ne pas s'engager sur un diagnostic,
- d'être vigilant quant aux termes utilisés.

En cas de suspicion prénatale d'une anomalie du développement génital...

Ne pas s'engager dans des hypothèses diagnostiques...
Pas de bilan avant l'avis du CPDPN...





Anténatal

**Quels signes d'appels
échographiques ?**

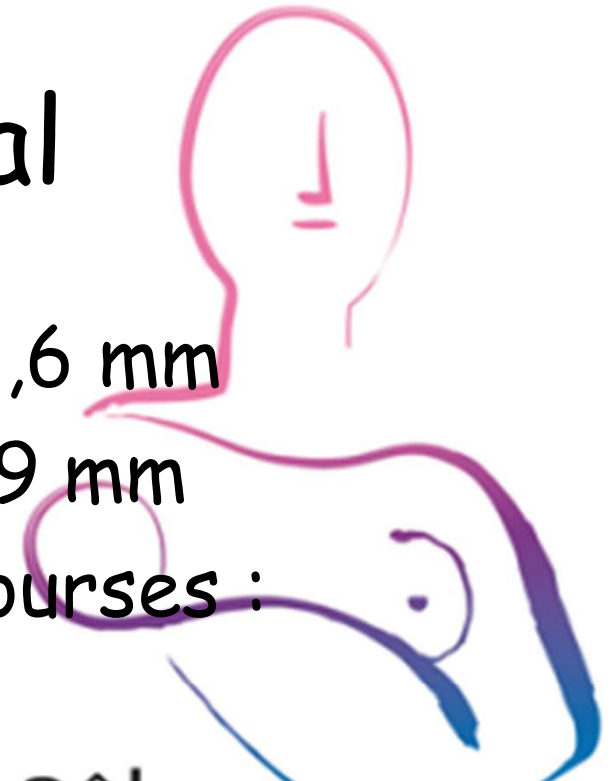
Aspect normal

- Masculin :
 - Position, longueur, épaisseur de la verge, courbure et inclinaison.
 - Localisation du méat urétral



Aspect normal

- A 22 SA longueur du pénis : 9,6 mm
- A 32 SA longueur du pénis : 19 mm
- Testicules visibles dans les bourses :
 - 27 SA : 20 % pour les 2
 - 32 SA : 97 % pour les 2
- Urètre pénien :
 - ligne hyper échogène

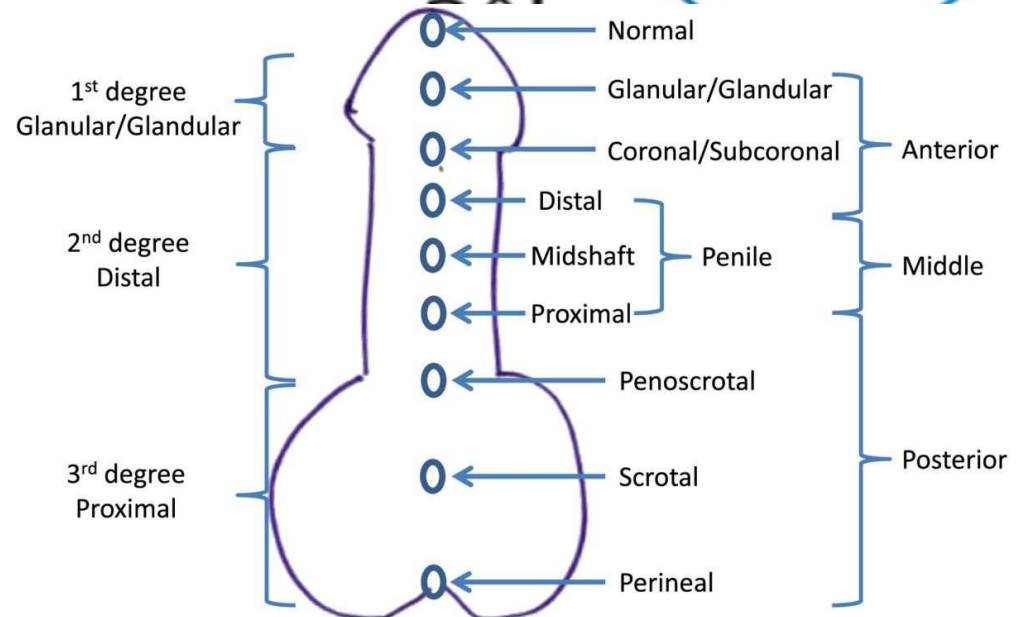


Aspect inhabituel

- Hypospadias : 0,5% des NN garçons

- Explorations nécessaires

- Sévère : postérieur ou proximal
- Associé à des anomalies des bourses
- Associé à une cryptorchidie
- Associé à une verge courte
- Familial
- Syndromique



Aspect inhabituel

- Hypospade :
 - Distal : pénis court / incurvé, extrémité anormale



Aspect inhabituel

- Hypospade :
 - Proximal / péno-scrotal : aspect de bourse fendue, testicules ?



Aspect inhabituel

- Micropénis :
– < - 2,5 DS



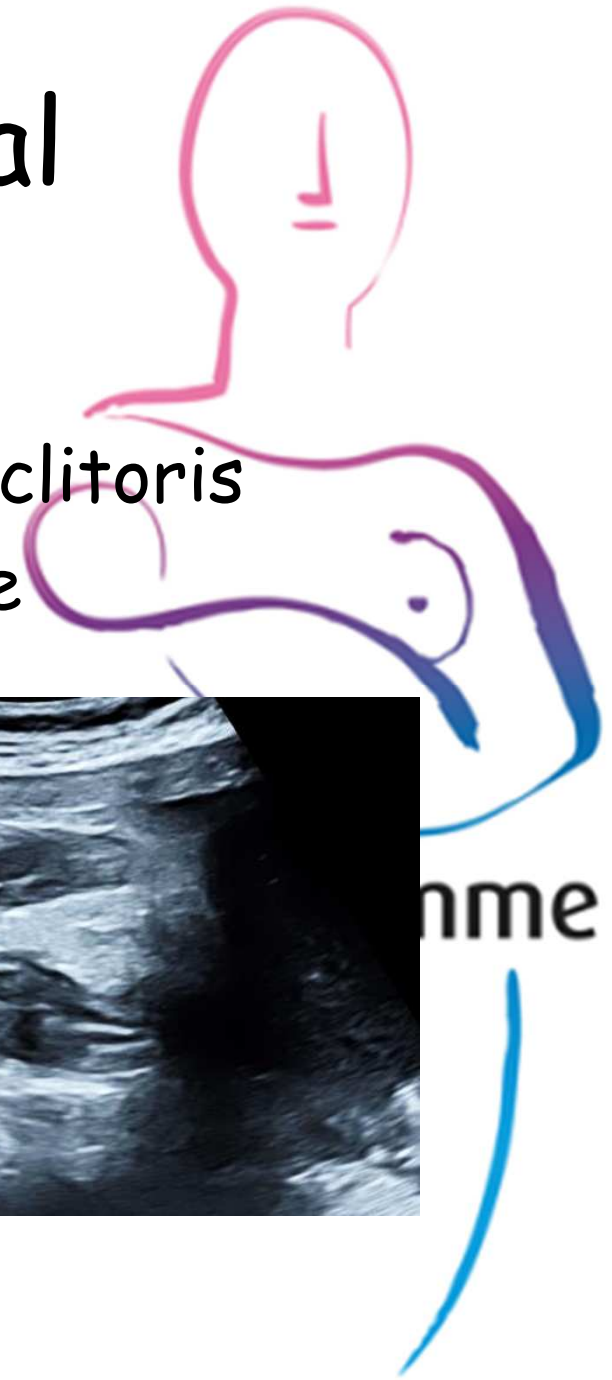
Aspect inhabituel

- Epispadias :
 - Rare
 - Urètre à la face dorsale du pénis
 - 90 % : associé à exstrophie vésicale
 - Les tubercules péniens D et G ne se réunissent pas
 - Verge petite avec coudure dorsale
 - Gland de forme aplatie



Aspect normal

- Féminin :
 - Position, taille, inclinaison du clitoris
 - Aspect petite et grande lèvre



Aspect inhabituel

- Hypertrophie clitoridienne:
 - Dépassement du clitoris > 5 mm par rapport aux grandes lèvres



mm

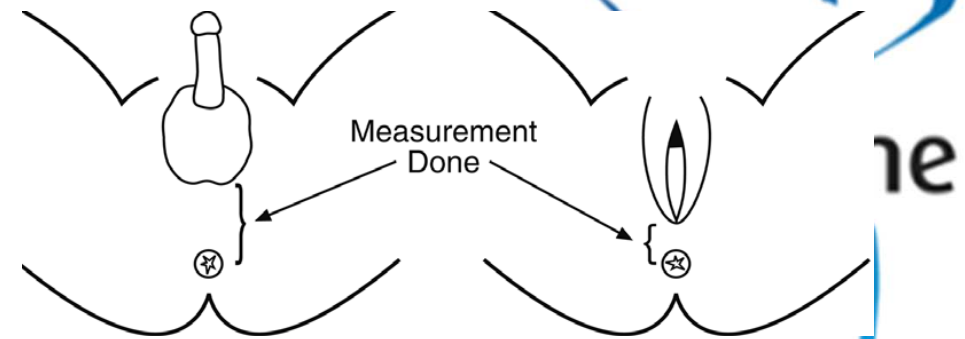
Aspect inhabituel

- Hypertrophie petites lèvres :
 - Transitoire à 22 SA
 - Contrôle entre 26 et 32 SA



Aspect inhabituel

- Si aspect inhabituel féminin :
 - Rechercher une hyperplasie congénitale des surrénales.
- Mesure de la distance ano génitale



- D Anus - FV / D Anus post clitoris
 - $> 0,5$: signe de virilisation

Antenatal

- Ce qui n'est pas une A.Dev-Gen :
 - Cryptorchidie unilatérale isolée sans micropénis
 - Micro pénis isolé
 - Hypertrophie du capuchon clitoridien
 - Hypertrophie transitoire des petites lèvres
 - Hypospade antérieur avec testicules en place



Que dire ?? Le poids des mots

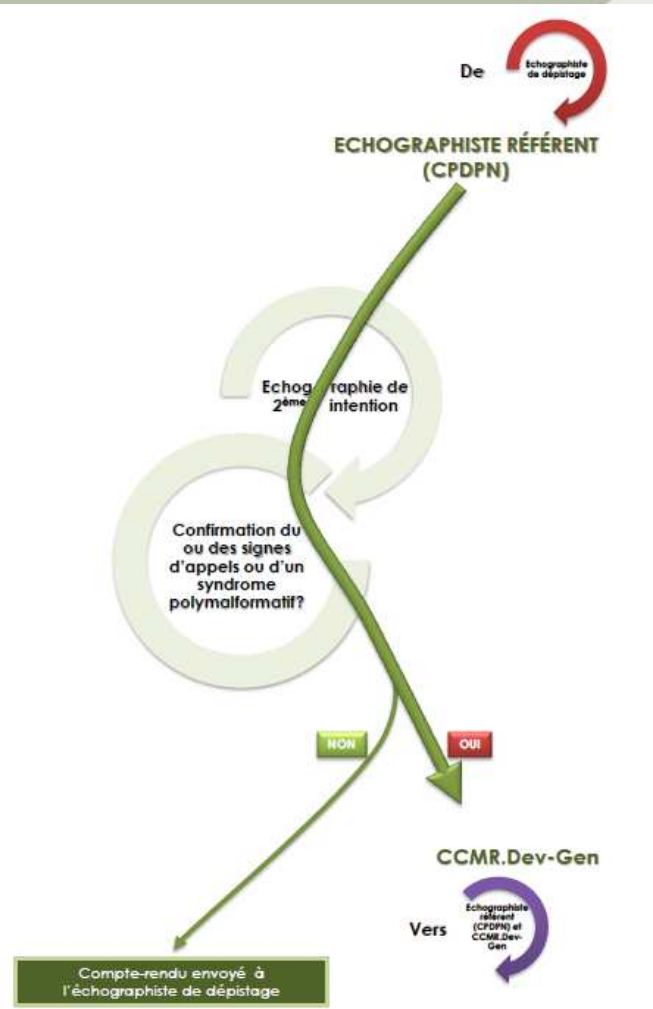
- Proscrire les termes :
 - Ambiguïté
 - Hermaphrodisme
 - Inter sexe
 - Ni fille, ni garçon
- Description :
 - Termes non sexués pour les OGE
 - Termes non sexués pour l'enfant



Récepteurs aux androgènes	<ul style="list-style-type: none"> Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 flacon spécifique. Quantité 20 ml de LA ou 20 mg de trophoblaste.
Gène CYP 21	<ul style="list-style-type: none"> Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. 	
Gène SRY	<ul style="list-style-type: none"> Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. 	
Androgènes, testostérone, 17 OHP et dérivés sur liquide amniotique	<ul style="list-style-type: none"> Secteur Biochimie endocrinienne du CHRUB. Réception des prélèvements 24 / 24 tous les jours. Niveau + 2 bâtiment PC bio (bleu). Puis envoi au Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. Du lundi au vendredi (départ de la navette à 13h). 	<ul style="list-style-type: none"> 1 tube sec de 5 ml (bouchon rouge).
7 déhydrocholesterol	<ul style="list-style-type: none"> Secteur Biochimie endocrinienne du CHRUB. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 tube sec de 5 ml



Quelles explorations biologiques proposées ?



Comment expliquer la PEC aux parents

« Il existe une anomalie. Parfois, il n'est pas possible de dire d'emblée quel est le sexe de l'enfant. Des examens sont nécessaires pour le déterminer »

Après discussion en CPDPN, ne pas BRICOLER DANS SON COIN...

- 1^{er} message :

- association fréquente anomalies des OGE et syndromes polymalformatifs
 - Mise en jeu du pronostic neurodéveloppemental et pas uniquement sexuel

- 2^{ème} message :

- Méfiance si RCIU associé : Smith Lemli Opitz et dosage facile du 7 DOH cholestérol sur LA
- Méfiance si précocité du diagnostic prénatal

Pôle
Mère Femme

Quelle place pour l'hormonologie sur liquide amniotique ?

- Anomalies des OGE + 46 XY : **NE PAS SE LIMITER AU CARYOTYPE → hormonologie sur LA**
- Spectre des dysgénésies gonadiques
 - Dosage possible des R-androgènes (insensibilité partielle ou complète aux androgènes)
 - Dosage androgènes, testostérone
 - Un problème : pas de dosage possible de l'AMH en prénatal (dosage décisif en période néonatale dans l'élaboration diagnostique)
- Pronostic et orientation sexuelle dépendront de l'état de virilisation à la naissance

Une situation particulière

- Anomalies des OGE + 46 XX
- Penser hyperplasie congénitale surrénale
 - Dosage 17 OHP ↗
 - Mutation gène CYP 21
 - Si hormonologie normale: éliminer d'autres causes de virilisation fœtale (tumeurs maternelles sécrétantes)
- Objectif
 - Prise en charge néonatale
 - Prévenir le risque de syndrome de perte de sel
- Le problème : pas de traitement possible après le T1
 - Intérêt de la dexaméthasone avant 9SA remis en cause (abandonné par les suédois, ↗ risque de troubles de la mémoire, PHRC en cours)



*Dr E.Boucher, PH
Centre de génétique humaine, CHRU Besançon
05/10/2018, Journée Grand Est CPDPN, Strasbourg*

MALADIES RARES DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL

PRISE EN CHARGE PÉRINATALE MULTIDISCIPLINAIRE EN FRANCHE-COMTÉ

Mémo théorique



PÉRINATALITÉ
EN FRANCHE-COMTÉ

© 2018 - Réseau Périnatalité de Franche-Comté 31 janvier 2018



Les tubes doivent parvenir **AVANT 12H00** au Laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Métabolique.
Leur acheminement est réalisé par navette Besançon – Lyon, chaque jour, **À 13H00**, du lundi au vendredi.



Modalités d'analyses anténatales

Examen biologique	Laboratoire	Contenant du prélèvement	Modalités	Mise à disposition des résultats
Caryotype	<ul style="list-style-type: none"> Secteur Génétique biologique du CHRUB. Du lundi au vendredi de 8h à 17h. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 flacon spécifique. Quantité 20 ml de LA ou 20 mg de trophoblaste. 	<ul style="list-style-type: none"> Prévenir le laboratoire de génétique biologique au 32069. Joindre le consentement au diagnostic prénatal signé conjointement par la patiente et le médecin. Remplir la feuille de demande avec renseignements cliniques et la signer (médecin). 	15 jours max en jours ouvrables
CGH array	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoire de génétique médicale, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 flacon spécifique. Quantité 20 ml de LA ou 20 mg de trophoblaste – joindre un prélèvement sanguin EDTA de la patiente. 	<ul style="list-style-type: none"> Dans tous les cas de prescription de CGH Array, une consultation génétique est nécessaire pour expliquer l'intérêt et les limites de cet examen et pour prescrire le prélèvement des parents (un tube EDTA + un tube hépariné). Prévenir le laboratoire de génétique biologique au 32069. Joindre le consentement au diagnostic prénatal signé conjointement par la patiente et le médecin. Remplir la feuille de demande avec renseignements cliniques et la signer (médecin). 	1 mois maximum
Récepteurs aux androgènes	<ul style="list-style-type: none"> Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 flacon spécifique. Quantité 20 ml de LA ou 20 mg de trophoblaste. 	<ul style="list-style-type: none"> Joindre le consentement éclairé à un examen génétique signé conjointement par la patiente et le médecin : renseigner la nature et l'indication de l'examen par « anomalie de la différenciation sexuelle chez son fœtus » (1 seul consentement pour tous les examens de Génétique biologique). 	1 semaine
Gène CYP 21	<ul style="list-style-type: none"> Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. 			
Gène SRY	<ul style="list-style-type: none"> Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. 			
Androgènes, testostérone, 17 OHP et dérivés sur liquide amniotique	<ul style="list-style-type: none"> Secteur Biochimie endocrinienne du CHRUB. Réception des prélèvements 24 / 24 tous les jours. Niveau + 2 bâtiment PC bio (bleu). Puis envoi au Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. Du lundi au vendredi (départ de la navette à 13h). 	<ul style="list-style-type: none"> 1 tube sec de 5 ml (bouchon rouge). 	<ul style="list-style-type: none"> Prévenir laboratoire de Biochimie endocrinienne : Dr. GRANDCLEMENT poste 32094 ou Dr. MORETTO poste 32092 ou Dr. BERMONT poste 32093 ou Biologiste d'astreinte poste 37086. BIEN PRÉCISER LIQUIDE AMNIOTIQUE. Remplir 1 feuille demande avec renseignements cliniques et la signer (médecin) + nécessité attestation de conseil génétique et consentement de la patiente. Mail au Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron, avec situation clinique pour les examens biologiques envoyés à Lyon (médecin). 	10 jours
7 déhydrocholesterol sur liquide amniotique	<ul style="list-style-type: none"> Secteur Biochimie endocrinienne du CHRUB. Réception des prélèvements 24 / 24 tous les jours. Niveau + 2 bâtiment PC bio (bleu). Puis envoi au Service Maladies héréditaires du métabolisme, dépistage néonatal et biologie foeto-maternelle, Centre de Biologie et Pathologie Est CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron. Du lundi au vendredi (départ de la navette à 13h). 	<ul style="list-style-type: none"> 1 tube sec de 5 ml (bouchon rouge) à l'abri de la lumière. 		



ADS isolée



Hyperplasie congénitale des surrénales

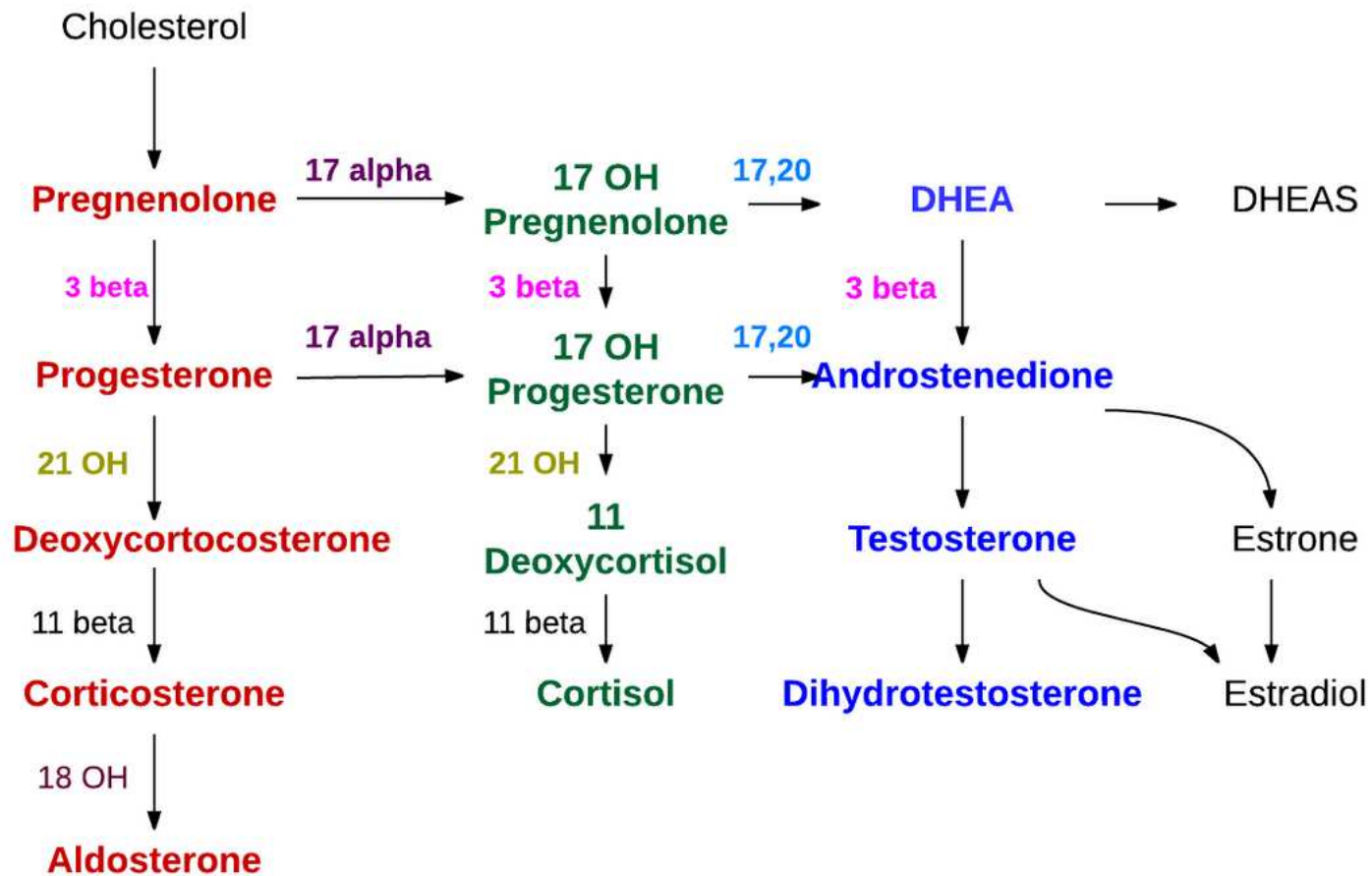
- prévalence 1/10 000
- déficit des enzymes de la stéroïdogénèse
 - insuffisance surrénalienne
 - hyperandrogénie
- 17-hydroxyprogesterone $\nearrow \nearrow$
- gène CYP21A2
- transmission autosomique récessive
- traitement hormonal de substitution à vie
 - glucocorticoïde : hydrocortisone,
 - minéralocorticoïde : 9 alpha-fludrocortisone



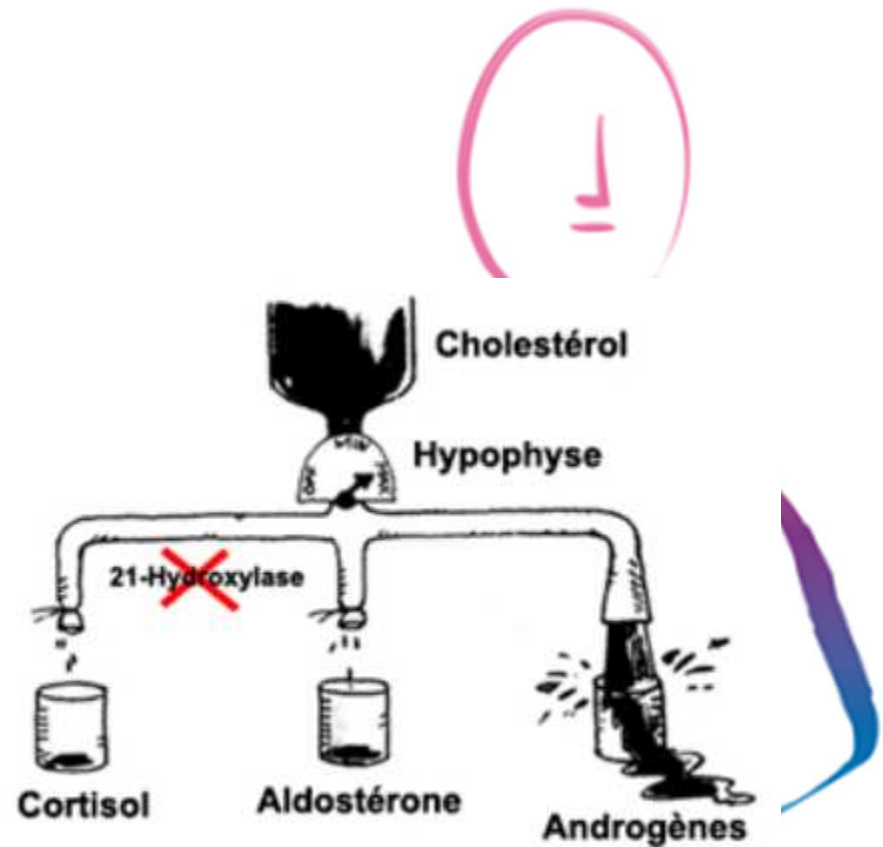
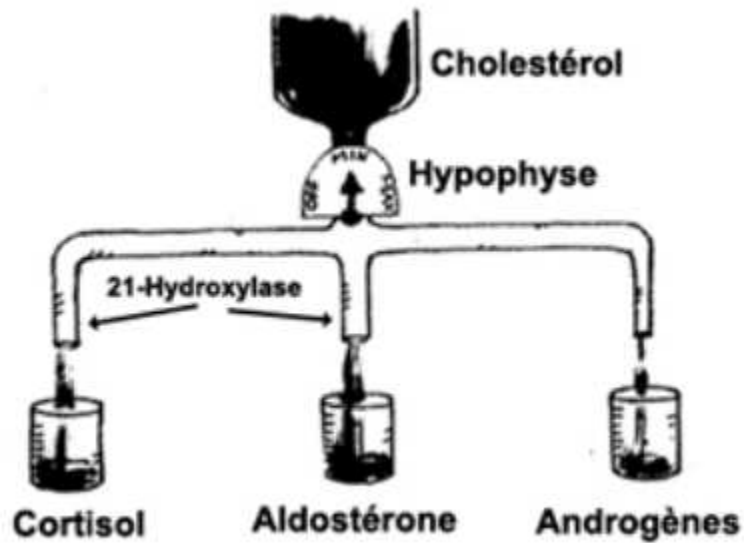
Hyperplasie congénitale des surrénales

- forme la plus fréquente (90 à 95 %) : déficit en 21-hydroxylase
 - filles : ADS, virilisation
 - garçons : OGE normaux
 - +/- perte de sel : déshydratation, hypotension artérielle au cours des premières semaines de vie
 - pubarche prématurée, accélération de la vitesse de croissance, petite taille à l'âge adulte, hirsutisme





Wikipedia



Mère  femme

Hyperplasie congénitale des surrénales

- Caryotype 46,XX
- PCR SRY -
- CGH-array N
- Élévation 17-OHP
- Hyponatrémie, hyperkaliémie
- Mutation homozygote ou hétérozygote composite de *CYP21A2*



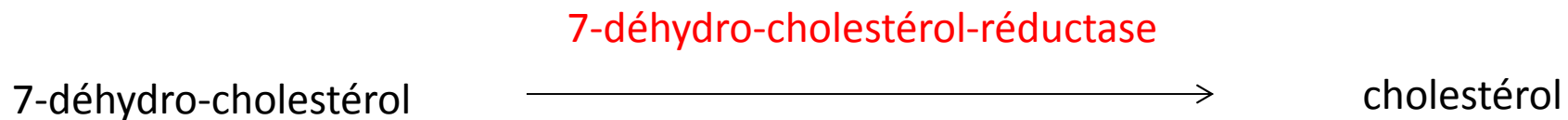
ADS syndromique



Pôle
Mère-Femme

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- Prévalence 1/20 000 - 1/40 000
- Anomalie du métabolisme du cholestérol
- 7-déhydro-cholestérol $\nearrow \nearrow$
- Gène DHCR7
- Transmission autosomique récessive
- Spectre clinique large
- Supplémentation en cholestérol



Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- retard de croissance
- déficit intellectuel
- chez les garçons : ADS, micropénis, hypospade (70%)
- microcéphalie (80%)
- fente labio-palatine (1/3 des patients)
- syndactylie des 2e et 3e orteils (95%)
- malformations : cérébrale, cardiaque, gastro-intestinale

Pôle
Mère-Femme

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- Caryotype 46, XY
- PCR SRY +
- CGH-array N
- Élévation du 7-déhydro-cholestérol
- Mutation homozygote ou hétérozygotie composite de *DHCR7*



Remaniement chromosomique

- CGH-array : microdélétion 19q12q13.12
- *De novo*
- Association malformative
 - ADS
 - déficience intellectuelle
 - retard de croissance à début prénatal
 - microcéphalie
 - dysplasie ectodermique





Figure 1 :
 Fetal autoptic features. Note prominent nose, thin lips, downslanting palpebral fissures, telecanthus, pronounced infra-orbital folds, absence of eyelashes and a wrinkled appearance of the eyelids (a,b). The hair as a light pigmentation with a wooly and frizzy appearance (c). Anomalies of the external genitalia included micropenis, hypospadias and bifid scrotum (d)

Pôle
 Mère-Femme



Prise en charge des maladies rares du développement génital

Aspect *chirurgical*

*Dr Yann Chaussy
PHU - Chirurgie Pédiatrique
CHRU Besançon*



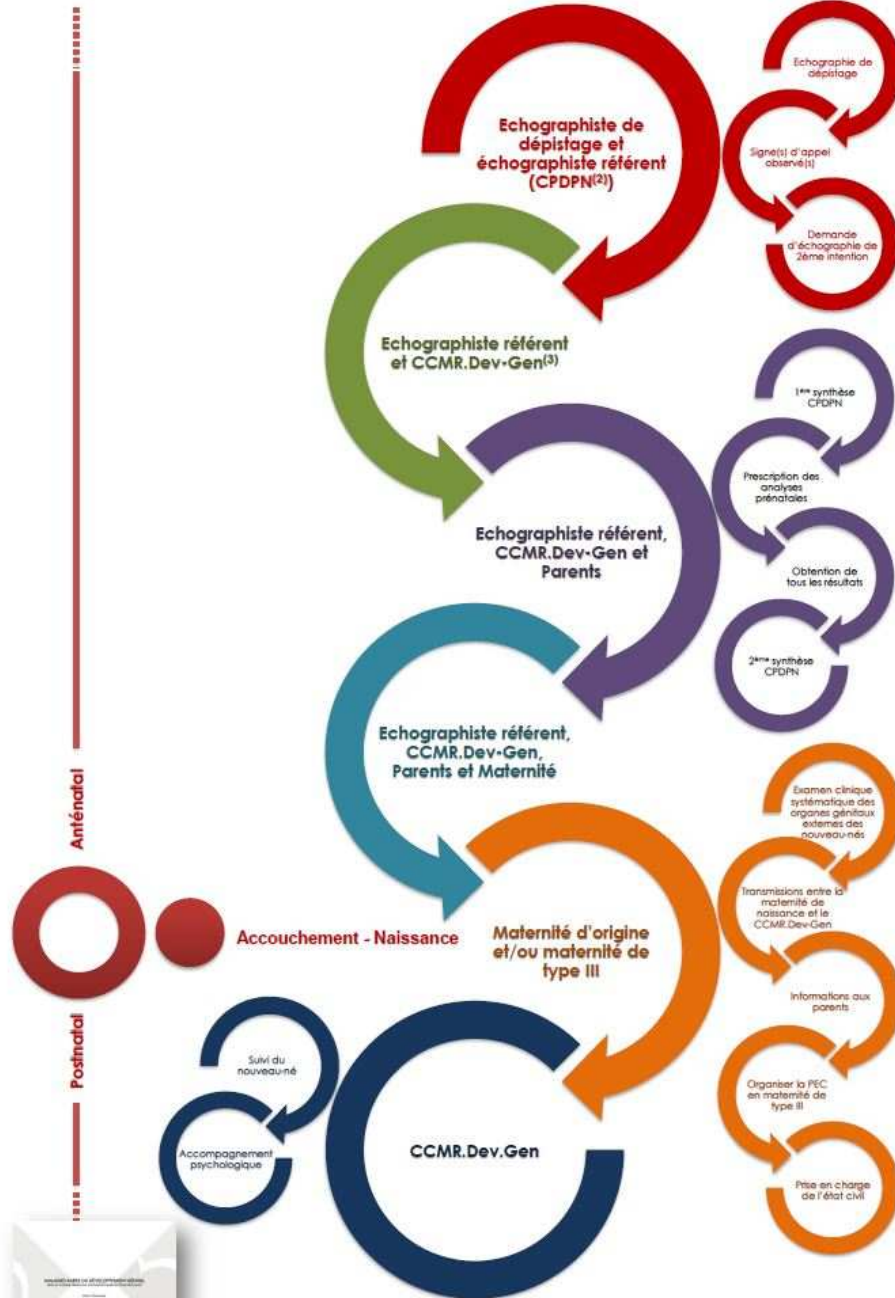
Pôle
Mère Femme



Journée annuelle du CPDPN – section du Grand-Est – Strasbourg – 05 octobre 2018

MALADIES RARES DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL

Partenaires et étapes du parcours de soins d'un nouveau-né ayant une A.Dev-Gen⁽¹⁾



C3. Mémo Infokitais. Livret 21-09.7-38 pages

⁽¹⁾ Anomalie du Développement Génital. ⁽²⁾ Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal. ⁽³⁾ Centre de Compétence des Maladies Rares du Développement Génital.

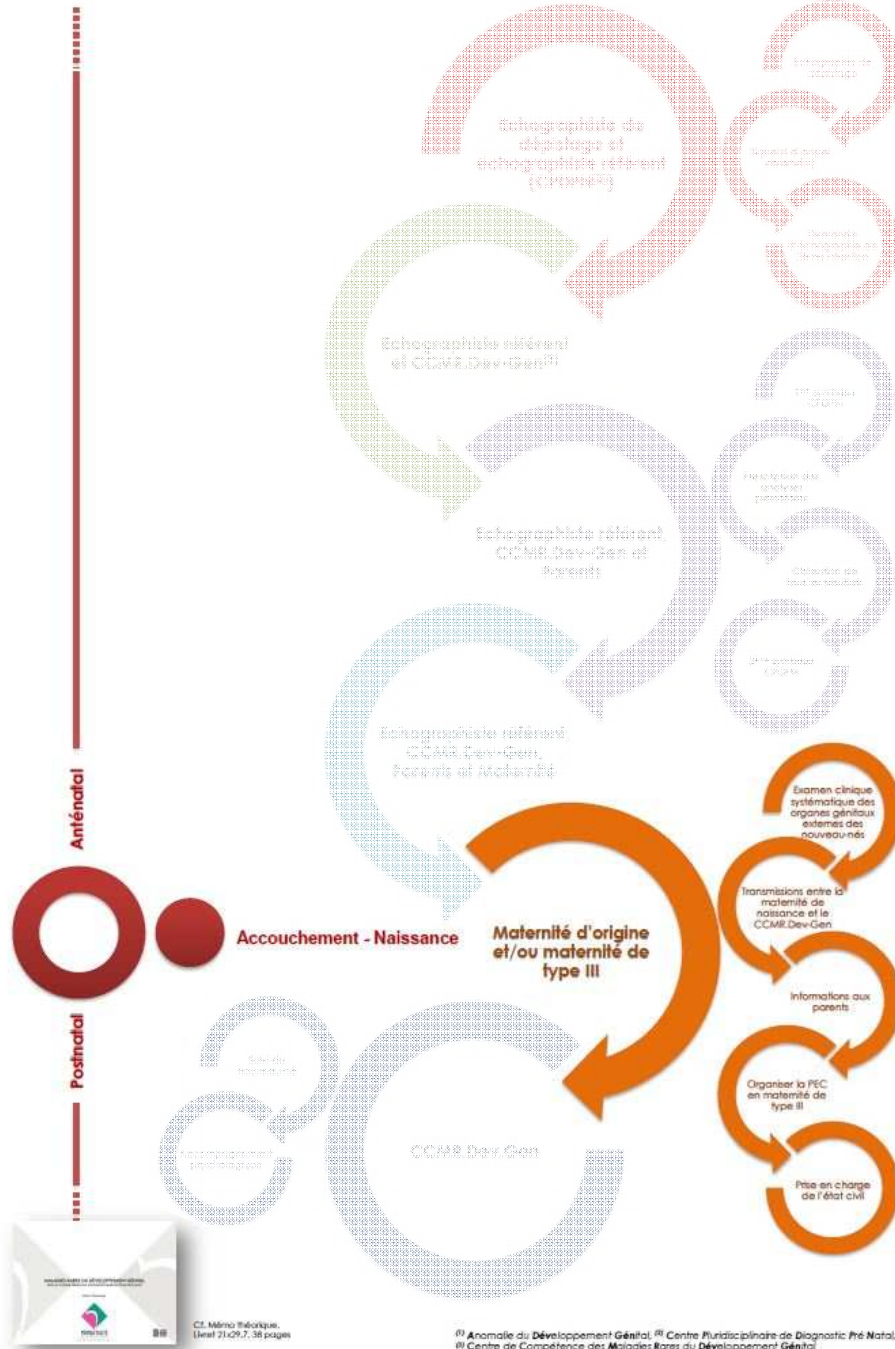


© 2018 - Réseau Périnatalité de Franche-Comté 31 Janvier 2018



MALADIES RARES DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL

Partenaires et étapes du parcours de soins d'un nouveau-né ayant une A.Dev-Gen⁽¹⁾

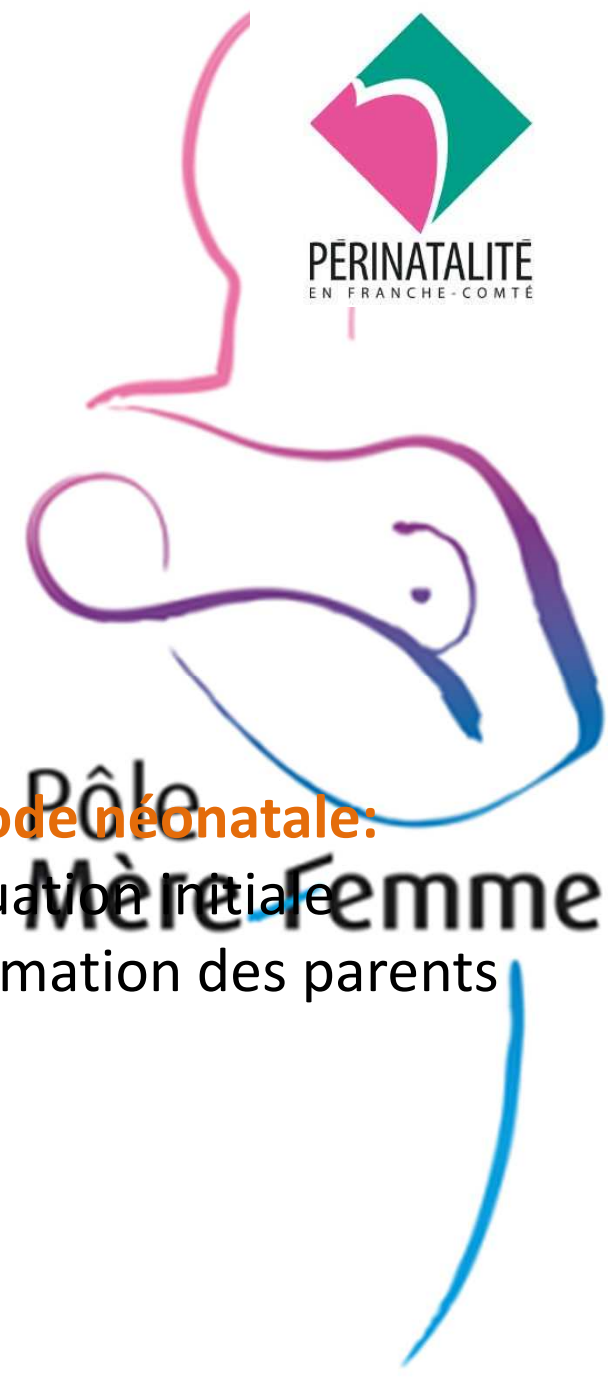


CC - Mémo Infokitais
[url] 21-09-7-38 pages

⁽¹⁾ Anomalie du Développement Génital. ⁽²⁾ Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal. ⁽³⁾ Centre de Compétence des Maladies Rares du Développement Génital.



© 2016 - Réseau Périnatalité de Franche-Comté 31 Janvier 2016



Période néonatale:
 Evaluation initiale
 Information des parents

Période néonatale: évaluation initiale

- Contexte difficile pour la famille
- Examen clinique initial fondamental
 - Si possible, en présence des parents
 - Si possible, en compagnie de l'endocrinologue
- Description anatomique de la situation



Pôle
Mère-Femme

Période néonatale: évaluation initiale

Bourgeon génital

- Aspect, forme
- Taille
- Courbure



Gonades

- Palpable ?
- Localisation
- Taille

Bourrelets génitaux

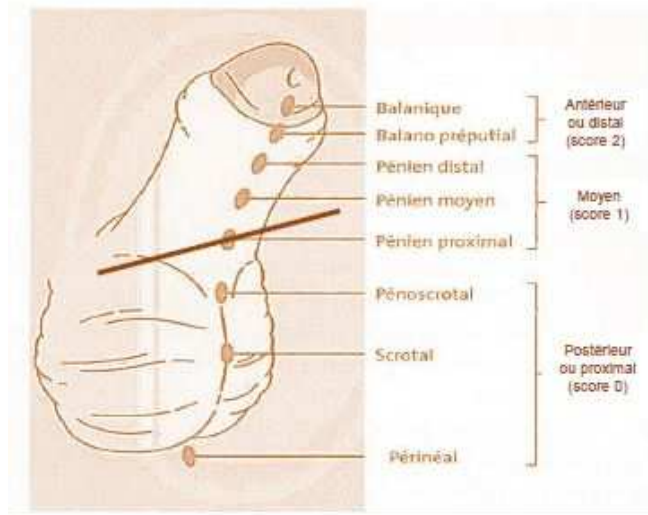
- Fusion médiane
- Pigmentation
- Striation

Pôle

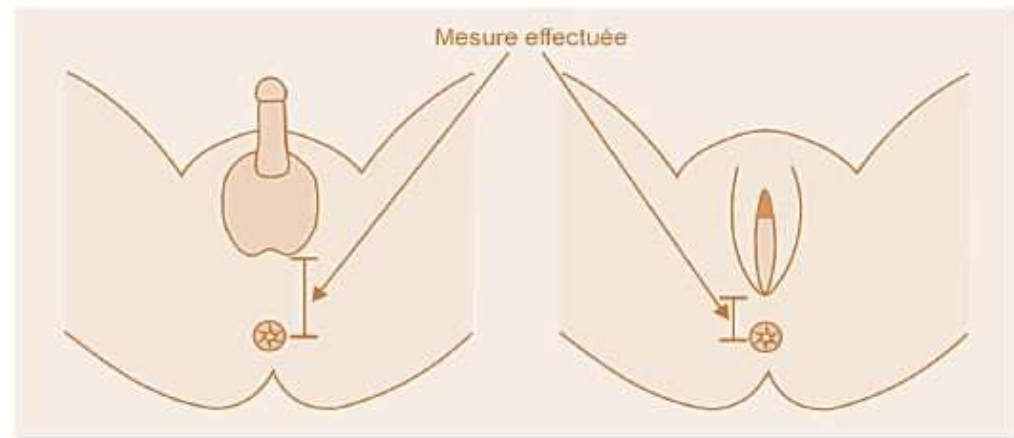
Orifice urétral

- Localisation antérieure
- Localisation postérieure
- Divergence corps spongieux

Période néonatale: évaluation initiale



Classification des hypospadias



SI $\frac{\text{Distance face ant anus - fourchette vaginale}}{\text{Distance face ant anus - base post clitoris}} > 0,5$ ALORS Signe de virilisation

Mesure de la distance ano-génitale (d'après Salazar-Martinez et Coll., 2004)

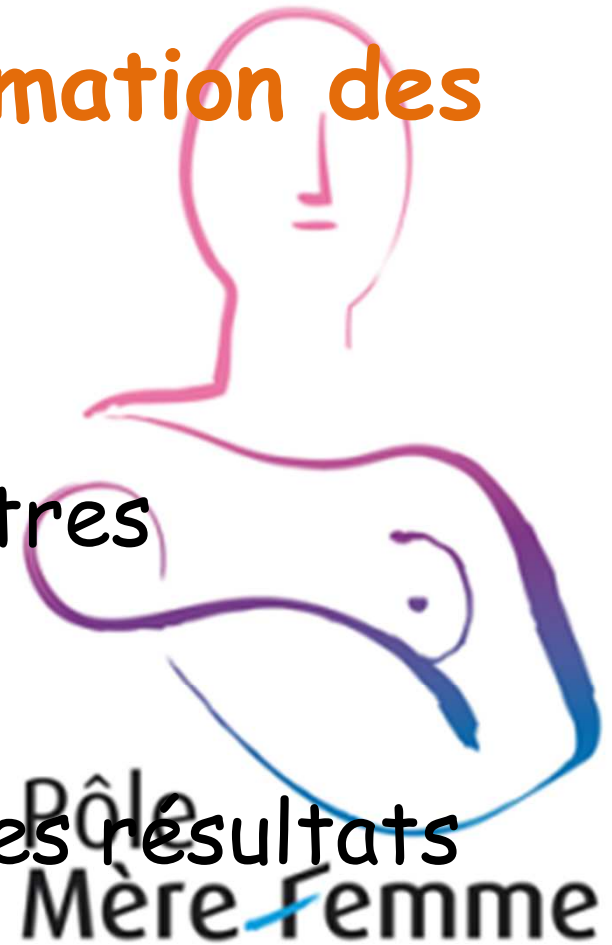
Période néonatale: évaluation initiale

- **Imagerie: échographie abdomino-pelvienne**
 - OGI
 - Gonades
- **Autres: ETF, échographie cardiaque, Rx squelette**
 - Uniquement dans les formes syndromiques
- **Génitographie, génitoscopie**
 - exceptionnelles

Pôle
Mère-Femme

Période néonatale: information des parents

- Temps fondamental
- En concertation avec les autres intervenants
- Attention aux mots utilisés
- Synthèse avec l'ensemble des résultats



Période postnatale

- Suivi initial par l'endocrinologue
- RDV chirurgie pédiatrique vers l'âge de 6 mois
 - Réévaluation clinique
 - Programmation de la chirurgie



Pôle
Mère-Femme

Merci de votre
attention

