

CAS CLINIQUE

MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE D'UNE DISCORDANCE DE SEXE FŒTAL À L'ÈRE DU DÉPISTAGE PRÉNATAL NON INVASIF GÉNOMIQUE

LORQUET S* (1), CHATELAIN C* (2, 3), LATERRE M (4), FUDVOYE J (5), SENTERRE A (1), VANWYNSBERGHE A (2), DEBERG M (2), GATOT JS (2), BULK S (2, 3), HARVENGT J (3)

RÉSUMÉ : Le remboursement systématique du dépistage prénatal non invasif (NIPT) en Belgique a conduit au diagnostic plus précoce de discordance de sexe fœtal. Les variations de la différenciation sexuelle peuvent être isolées ou associées à une étiologie syndromique plus complexe. Certaines conditions génétiques nécessitent un diagnostic prénatal et une prise en charge précoce, quand d'autres ne justifient pas de mise au point invasive prénatale. L'implémentation des algorithmes de prise en charge est ainsi devenue primordiale dans la gestion de ces diagnostics, afin d'optimiser le suivi obstétrical et la prise en charge néonatale. Ces approches pluridisciplinaires doivent également tenir compte des systèmes de soins de santé en vigueur dans chaque pays. Cet article propose un arbre décisionnel de gestion des discordances de sexe fœtal au NIPT en Belgique. Ces recommandations pratiques sont également illustrées par le rapport clinique d'un nouveau-né présentant un diagnostic de dysgénésie gonadique mixte.

MOTS-CLÉS : *NIPT - Discordance de sexe fœtal - Recommandation pratique - Variation de la différenciation sexuelle - Algorithme diagnostique*

DIAGNOSTIC ALGORITHM OF FETAL SEX DISCORDANCE IN THE ERA OF GENOMIC NIPT : CLINICAL ILLUSTRATION AND PRACTICAL RECOMMENDATION

SUMMARY : The systematic reimbursement of non-invasive prenatal testing (NIPT) in Belgium has led to earlier diagnoses of fetal sex discordance. Variations in sex differentiation may be isolated or associated with more complex syndromic etiologies. Some genetic conditions necessitate prenatal diagnosis and early management, while other conditions do not require invasive prenatal testing. Thereby, implementation of diagnostic algorithms has become essential for the management of conditions underlying fetal sex discordance, to optimize obstetric follow-up and immediate neonatal care. Healthcare systems in each country should also be considered in these practical recommendations. This article proposes a decision tree for the management of fetal sex discordance with NIPT in Belgium, as illustrated by a clinical report of a newborn presenting a diagnosis of mixed gonadal dysgenesis.

KEYWORDS : *NIPT - Fetal sex discordance - Practical recommendation - Variation in sex differentiation - Diagnostic algorithm*

INTRODUCTION

Depuis le 1^{er} juillet 2017, le dépistage prénatal non-invasif (NIPT) est remboursé en Belgique chez toutes les femmes enceintes en ordre de cotisation mutuelle. Cette analyse est, dès lors, proposée de façon systématique à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), afin de dépister les trisomies 13, 18 et 21. Selon les laboratoires d'analyses, des informations complémentaires, telles que le sexe fœtal, peuvent également être obtenues. Ces résultats anténataux permettent parfois d'objectiver précocement des discordances entre le sexe fœtal identifié au NIPT et celui observé à l'écho-

graphie. Selon Smet et coll., les discordances de sexe fœtal concernent une grossesse sur 1.500 à 2.000, bien que des études à plus large échelle restent nécessaires pour préciser ce taux de prévalence (1).

Les variations de la différenciation sexuelle peuvent se manifester de manière isolée ou s'inscrire dans un cadre syndromique plus large en étant associées à divers symptômes additionnels (1- 4). Il est, dès lors, crucial d'adopter une démarche diagnostique systématique. Dans un premier temps, cette approche vise à éliminer les causes artéfactuelles de discordance de sexe fœtal. Il est ensuite essentiel de s'appuyer sur l'ensemble des données, tant échographiques que génétiques, pour affiner le pronostic dès la période anténatale. En l'absence d'implication clinique, certaines étiologies ne justifieront pas de confirmation diagnostique prénatale par prélèvement invasif. Par contre, une confirmation diagnostique anténatale sera recommandée pour d'autres conditions nécessitant une prise en charge postnatale immédiate.

Dans cet article, une histoire clinique permettra d'illustrer cette thématique et de proposer un algorithme de mise au point diagnostique, destiné à aider les gynécologues-obstétriciens dans

(1) Département de Gynécologie-Obstétrique, CHR Verviers, Belgique.

(2) Laboratoire de Cytogénétique Humaine, CHU Liège, Belgique.

(3) Département Clinique de Génétique Humaine, CHU Liège, Belgique.

(4) Département de Gynécologie-Obstétrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Belgique.

(5) Département d'Endocrinologie Pédiatrique, CHU Liège, Belgique.

*Lorquet S et Chatelain C ont contribué de manière égale à cet article.

la gestion des discordances de sexe fœtal. L'utilisation de termes médicaux appropriés face aux futurs parents est, par ailleurs, indispensable tout au long de cette approche diagnostique.

HISTOIRE CLINIQUE

Dans le cadre d'une seconde grossesse spontanée, une patiente caucasienne de 35 ans a bénéficié d'un NIPT à 12 SA. Cette analyse rapporte un faible risque de trisomie 13, 18 et 21 ainsi qu'un sexe fœtal féminin. Cependant, l'échographie réalisée à 17 SA objective un sexe phénotypique fœtal masculin.

En l'absence de notion de jumeau évanescant, d'antécédent hématologique maternel (ex. transfusion sanguine endéans les trois mois) ou de transplantation d'organe pouvant fausser l'interprétation du sexe fœtal, le NIPT a été contrôlé dans un laboratoire académique disposant du tracé des chromosomes sexuels. Le résultat rapporté est anormal et conclu à une suspicion de syndrome de Turner (45,X) en mosaïque placentaire.

Les caryotypes moléculaire et standard de la mère se révèlent normaux, en particulier un syndrome de Turner en mosaïque maternel n'est pas identifié. Le caryotype standard du père est celui d'un homme normal du point de vue chromosomique. Son caryotype moléculaire ne montre aucun signe de réarrangement significatif au niveau du chromosome Y.

L'échographie morphologique du deuxième trimestre confirme l'apparence normale des organes génitaux externes pour le terme de la grossesse, sans argument évocateur d'un défaut de masculinisation. En particulier, le contrôle échographique, effectué à 27 SA, montre des gonades intra-scrotales. Aucune autre anomalie échographique n'est par ailleurs objectivée.

Dans ce contexte, la réalisation d'une amniocentèse a été discutée en concertation multidisciplinaire, mais n'a pas été effectuée en raison d'un impact jugé trop faible sur la suite de la prise en charge obstétricale et néonatale immédiate. En effet, une hyperplasie congénitale des surrénales a pu être raisonnablement écartée en présence de gonades visualisées en position intra-scrotales. Les différents diagnostics différentiels retenus à ce stade ne nécessitaient pas de prise en charge postnatale rapide. Le faible risque lié au diagnostic prénatal invasif l'emportait alors sur les avantages d'un diagnostic précoce. Une consultation conjointe en endocrino-génétique a néanmoins pu être mise en place. Les futurs parents ont également

bénéficié d'une prise en charge psychologique adaptée.

L'enfant est né à terme, par voie basse, et est eutrophique. L'examen clinique général est sans particularité, en particulier aucune dysmorphie n'est objectivée. L'examen des organes génitaux externes met en évidence deux gonades intra-scrotales de volume normal pour l'âge. Il n'y a pas de micropénis. Cependant, un hypospade balanique, associé à un prépuce incomplet, est observé.

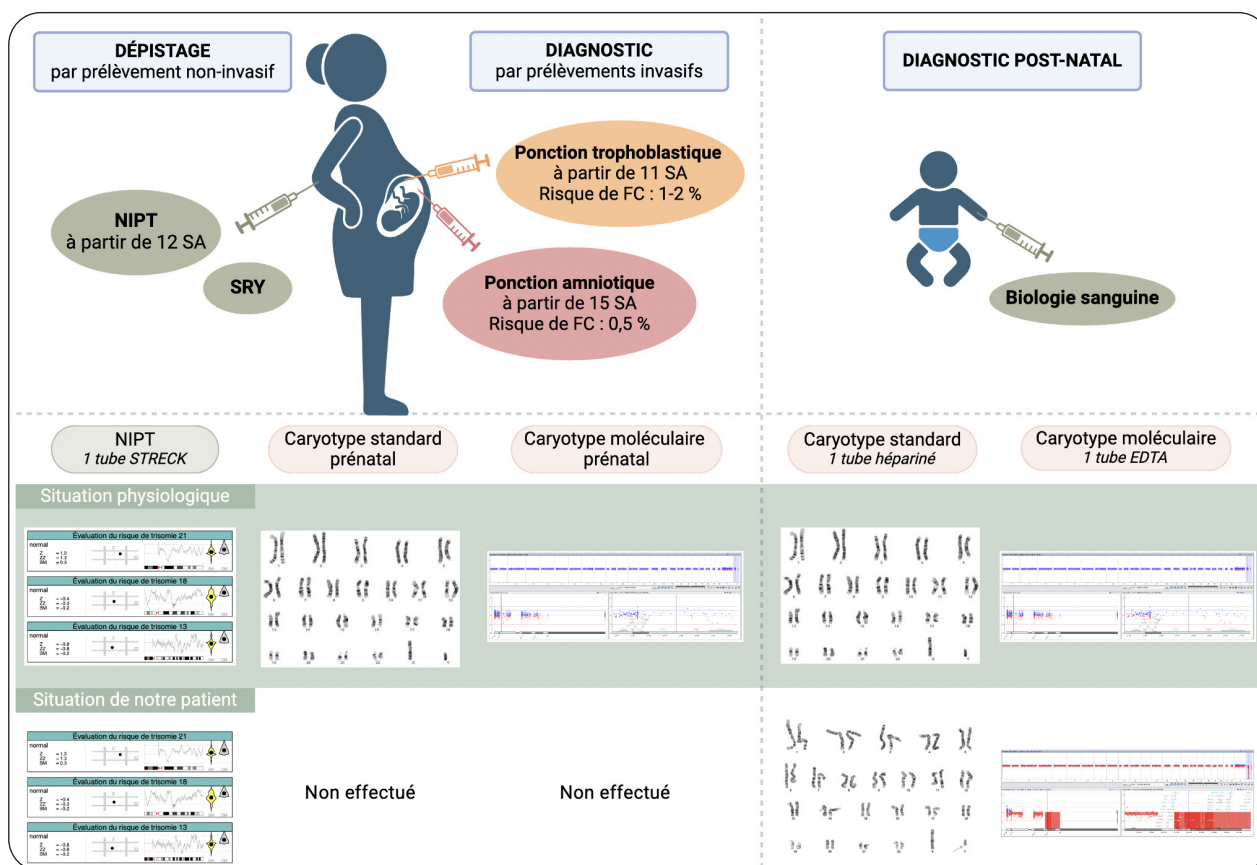
L'analyse postnatale des caryotypes standard et moléculaire, sur un prélèvement sanguin datant du premier jour de vie du nouveau-né, révèle un mosaïcisme fœtal composé d'environ 40 % de cellules 45,X et environ 60 % de cellules 46,XY, avec un chromosome Y de structure anormale dicentrique (Figure 1). Ce résultat permet de poser le diagnostic de dysgénésie gonadique mixte, justifiant la poursuite de la prise en charge conjointe endocrino-génétique.

DISCUSSION

Cette brève description clinique illustre une des difficultés pouvant être rencontrées par les gynécologues-obstétriciens belges dans l'interprétation des résultats obtenus au NIPT, depuis l'instauration de son remboursement systématique en 2017. Standardiser l'attitude à tenir face à ces résultats de discordance de sexe fœtal permet d'améliorer leurs prises en charge prénatale et postnatale. Divers algorithmes de mise au point diagnostique sont disponibles dans la littérature (1, 5). Cependant, ceux-ci doivent impérativement être adaptés aux systèmes de soins de santé en vigueur dans chaque pays.

La Belgique et les Pays-Bas sont les seuls pays européens à accepter la réalisation du NIPT chez toutes les femmes enceintes. Certains pays, comme la France, n'envisagent le NIPT que chez les femmes à haut risque de trisomies 13, 18 ou 21. D'autres pays, comme l'Allemagne, ne le réalisent pas d'emblée. En Belgique, plus de 75 % des femmes enceintes bénéficient de ce dépistage, contre 25-50 % aux Pays-Bas (6). Cette différence semble s'expliquer par des impératifs religieux et financiers. Alors qu'en Belgique le NIPT est majoritairement remboursé chez les femmes en ordre de cotisation mutuelle, cette analyse n'est que partiellement remboursée aux Pays-Bas. Dans ce contexte, l'expertise acquise dans nos centres nous a conduit à proposer un algorithme simplifié de prise en charge, ayant pour objectif d'être

Figure 1. Illustration de différents types de prélèvements réalisables en périodes pré- et post-natale et de différentes analyses génétiques possibles sur ces prélèvements



Résultats de ces analyses chez notre patient. NIPT : dépistage prénatal non-invasif, SA : semaine d'aménorrhée, FC : fausse-couche. Créé avec BioRender.com.

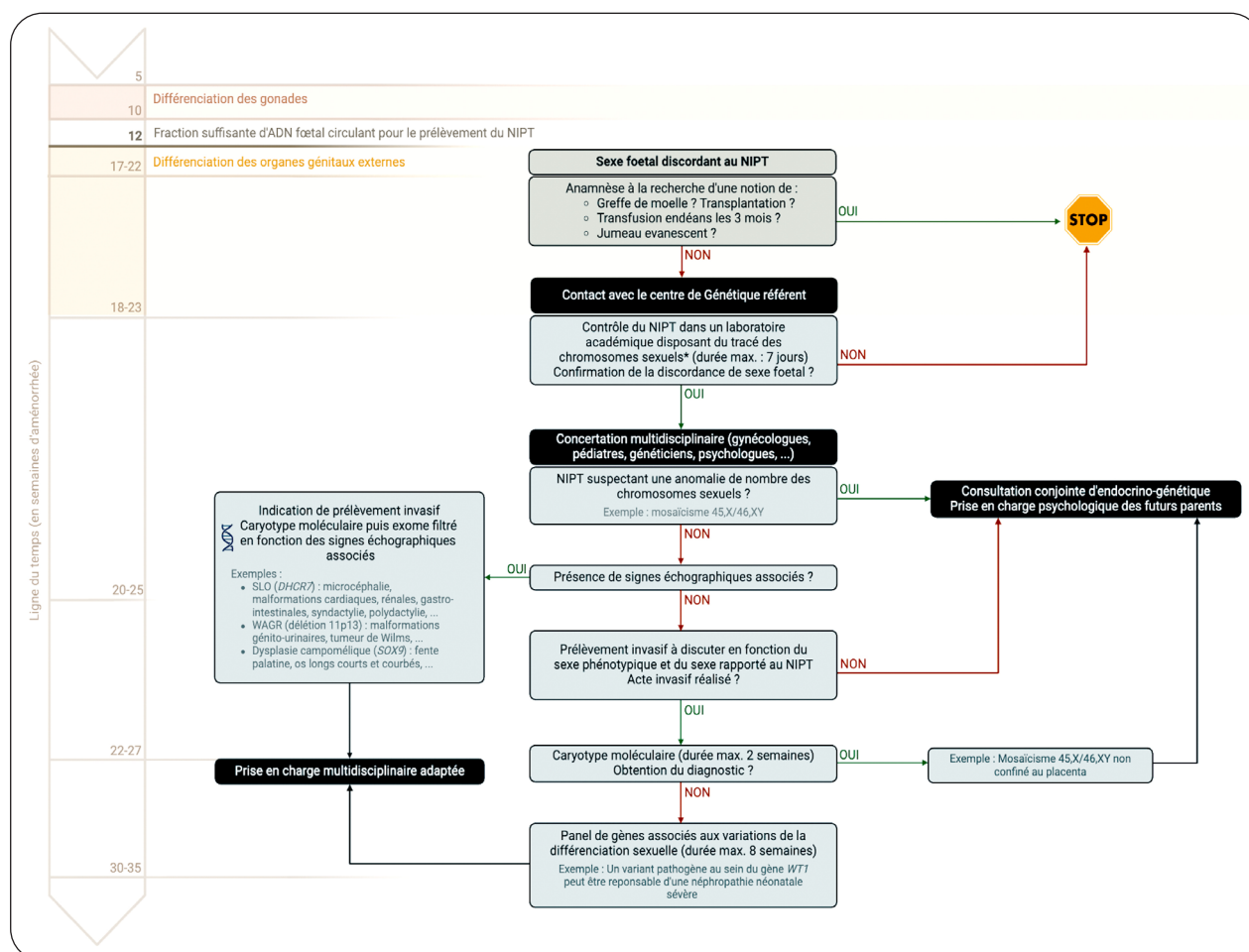
un guide de mise au point diagnostique pour l'équipe médicale (Figure 2).

En pratique clinique, la discordance de sexe fœtal sera constatée aux alentours de 17 à 22 SA, soit lors de la consultation de suivi de grossesse durant laquelle le gynécologue transmet le résultat du NIPT, soit lors de l'échographie morphologique au deuxième trimestre. En effet, la différenciation des gonades est un processus complexe débutant à la 5^{ème} SA. Le développement des organes génitaux externes s'initie, quant à lui, aux alentours de la 12^{ème} SA, rendant la détermination échographique du sexe fœtal parfois délicate au premier trimestre. En revanche, l'aspect échographique lors du bilan au deuxième trimestre permet généralement de déterminer le sexe phénotypique du fœtus (1).

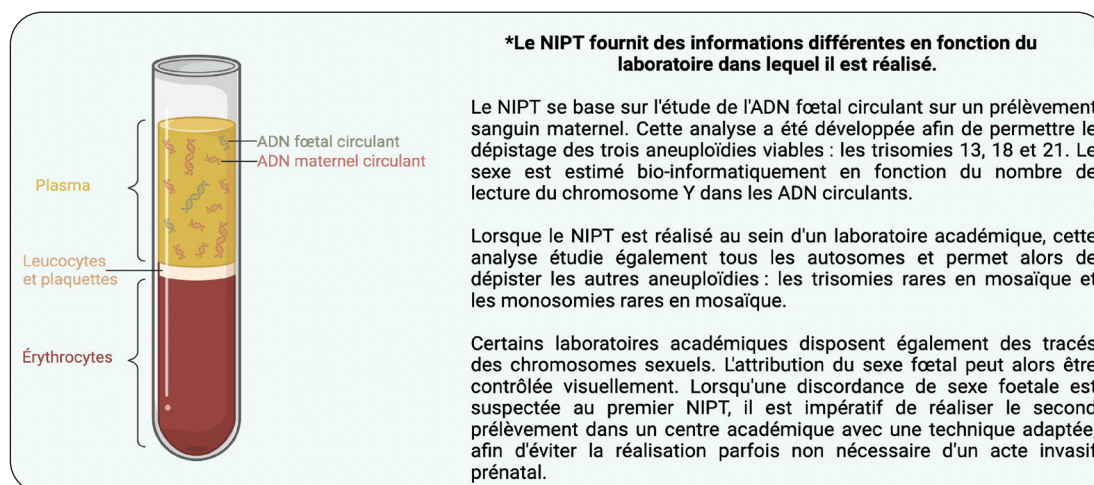
Lorsqu'une discordance de sexe fœtal est identifiée au NIPT, la cause artéfactuelle doit être envisagée en première intention : il est

important d'exclure un antécédent maternel de greffe de moelle osseuse, de transplantation ou de transfusion sanguine endéans les trois mois, ainsi que l'éventuelle notion d'un jumeau évanescent (1, 2, 4). Si l'anamnèse n'est pas suggestive d'une des étiologies susmentionnées, il est vivement conseillé de contacter le centre de Génétique académique référent et de contrôler le NIPT sur un second prélèvement maternel. Ce contrôle qualité sera généralement effectué à charge du laboratoire et devra préférentiellement être réalisé au sein d'un établissement académique disposant du tracé des chromosomes sexuels (Figure 3).

Lorsque la discordance de sexe fœtal est confirmée par le contrôle échographique et par le second prélèvement, le dossier est discuté en concertation multidisciplinaire. Bien qu'il s'agisse d'un test de dépistage, le NIPT permet parfois d'obtenir un haut degré de suspicion d'anomalie du nombre des chromosomes sexuels (7, 8).

Figure 2. Algorithme décisionnel simplifié de mise au point diagnostique prénatale des discordances de sexe fœtal constatées au NIPT

NIPT : dépistage prénatal non invasif, max. : maximum, SLO : syndrome de Smith-Lemli-Opitz, DHCR7 : 7-dehydrocholesterol réductase, WAGR : syndrome de tumeur de Wilms-aniridie-anomalies génito-urinaires-déficience intellectuelle, SOX9 : Sry-Box 9, WT1 : Wilms tumor type 1 transcription factor. Créé avec BioRender.com

Figure 3. Différence d'informations disponibles au NIPT en fonction du laboratoire choisi

Créé avec BioRender.com.

Si une anomalie du nombre des chromosomes sexuels est suspectée au NIPT et permet d'expliquer la discordance de sexe fœtal, ce résultat doit être expliqué aux futurs parents en consultation conjointe d'endocrinologie-génétique afin de leur transmettre les informations utiles dès la période prénatale et de les préparer à la prise en charge postnatale. En l'absence d'autres signes d'appel échographiques, une amniocentèse n'est pas systématiquement recommandée, mais peut être discutée avec le couple. Si l'acte invasif n'est pas réalisé, le diagnostic sera alors précisé, après la naissance de l'enfant, par l'étude d'un caryotype standard et d'un caryotype moléculaire. Ces analyses peuvent, dans certains cas, être effectuées sur les quadrants placentaires afin d'affiner le diagnostic. Un suivi psychologique peut également être recommandé, notamment concernant la gestion de la déclaration postnatale du sexe de l'enfant (3). En revanche, si les résultats du second NIPT ne suspectent pas d'étiologie permettant d'expliquer cette discordance de sexe fœtal, l'indication d'un prélèvement prénatal invasif sera discutée en concertation multidisciplinaire.

La présence de signes échographiques associés à une discordance de sexe fœtal justifie généralement la réalisation d'une amniocentèse. L'étude d'un caryotype moléculaire puis d'un exome filtré est programmée par le généticien, sur base des signes échographiques objectivés par le gynécologue, afin de cibler les hypothèses syndromiques les plus probantes (1, 2, 4, 8). À titre d'exemple, en présence d'une discordance de sexe fœtal associée à une microcéphalie, une malformation cardiaque et une polydactylie, l'étude de l'exome filtré devra inclure l'étude du gène *DHCR7*, afin d'exclure un syndrome de Smith-Lemli-Opitz. Lorsqu'un diagnostic est obtenu, un réseau multidisciplinaire adapté s'organise autour du couple et de l'enfant à naître, pour optimiser le suivi obstétrical, voire la gestion de la période néonatale si la grossesse est poursuivie. Certains diagnostics justifient, en effet, la proposition d'interruption médicale de grossesse après discussion en équipe multidisciplinaire.

Lorsque la discordance de sexe fœtal n'est pas associée à d'autres signes cliniques, la réalisation d'un prélèvement prénatal invasif dépendra de l'aspect échographique des organes génitaux externes et du sexe rapporté au NIPT. Si l'acte invasif est effectué, l'étude d'un caryotype moléculaire sera réalisée en première intention. Cette analyse permet de confirmer une éventuelle anomalie du nombre des chromosomes sexuels dépistée au NIPT, ou d'objectiver un mosaïcisme fœtal ou encore d'identifier un

remaniement chromosomique, de type délétion ou duplication, supérieur à 400 kilobases entreprenant des gènes impliqués dans le développement sexuel. Si cette analyse ne permet pas d'objectiver une étiologie à la discordance de sexe fœtal, l'étude d'un exome filtré dédié aux variations de la différenciation sexuelle pourra alors être proposée (1, 2, 4, 8). Lorsqu'elle est réalisée en période prénatale, cette étude dure généralement 8 semaines. Les résultats, obtenus vers 30 à 35 semaines d'aménorrhée, permettent essentiellement d'optimiser la prise en charge néonatale multidisciplinaire. À titre exemplatif, si un variant pathogène est identifié au sein du gène *WT1*, une prise en charge néonatale précoce devra être mise en place compte tenu du risque de néphropathie sévère.

Obtenir un diagnostic prénatal permet d'optimiser le suivi obstétrical, mais également de préparer la naissance et la période néonatale, en accord avec les recommandations cliniques adaptées. La réalisation d'examens complémentaires postnataux, notamment la réalisation des prélèvements biologiques (prélèvement des quadrants placentaires, réalisation d'un stockage ADN, bilan hormonal spécifique, ...) peut ainsi être programmée et expliquée aux futurs parents. La gestion de la période postnatale immédiate est ainsi plus sereine. Il n'existe pas de période d'errance diagnostique, ni de réalisation précipitée d'examens complémentaires. L'enfant bénéficie d'une prise en charge rapide et efficace avec un bilan adapté à sa condition génétique. L'accompagnement psychologique prénatal des parents permet également leur préparation concernant la déclaration du sexe de l'enfant à la naissance (3).

Dans notre illustration clinique, le diagnostic retenu est celui d'une dysgénésie gonadique mixte avec, sur le prélèvement sanguin au premier jour de vie, 40 % de cellules 45,X et environ 60 % de cellules 46,XY associés à un chromosome Y de structure anormale dicentrique. Ce remaniement du chromosome Y comprend une large délétion, permettant d'expliquer l'absence de chromosome Y décelé par le NIPT. Les patients porteurs de ce type de mosaïque présentent une grande variabilité phénotypique, allant d'une masculinisation apparemment normale jusqu'à un phénotype Turnérien classique, en passant par divers stades de variation de la différenciation sexuelle. Il est également à noter que le degré de mosaïcisme fœtal peut varier d'un tissu à l'autre. Le pronostic endocrinologique est dès lors difficile à évaluer. Un suivi endocrino-génétique conjoint, associé à une prise en charge psychologique, est formellement recommandé dans ce contexte (3).

IMPLICATION CLINIQUE

Le dépistage prénatal non-invasif (NIPT) est réalisé de façon systématique à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) lors de toute grossesse, afin de dépister les trisomies 13, 18 et 21, mais il peut mettre également en évidence de façon fortuite des discordances entre le sexe fœtal et échographique. Ces situations complexes demandent une approche systématique et éclairée, réalisée par des équipes spécialisées en collaboration avec les gynécologues traitants. Nous proposons un arbre décisionnel qui peut aider à orienter la prise en charge et la mise au point en cas de discordance de sexe. En effet, certaines situations requièrent un diagnostic prénatal, alors que d'autres ne justifient pas de mise au point invasive prénatale. L'objectif est alors d'optimiser la suite du suivi obstétrical et la prise en charge néonatale immédiate.

CONCLUSION

Le rapport clinique de ce nouveau-né, chez qui une dysgénésie gonadique mixte a été diagnostiquée suite à la mise en évidence d'une discordance de sexe fœtal au NIPT, illustre cette thématique rencontrée par les gynécologues et les généticiens depuis l'instauration du remboursement systématique de ce dépistage en 2017.

La standardisation des algorithmes diagnostiques, adaptée aux systèmes de soins de santé de chaque pays, semble primordiale. L'arbre décisionnel présenté décrit une approche multidisciplinaire structurée, permettant de discerner les discordances de sexe fœtal nécessitant un diagnostic prénatal, de celles ne justifiant pas de mise au point invasive prénatale, l'objectif étant d'optimiser la suite du suivi obstétrical et la prise en charge néonatale immédiate. Il est également essentiel de garder à l'esprit l'importance de procéder à cette approche diagnostique avec une grande précaution concernant les termes médicaux utilisés face aux futurs parents.

BIBLIOGRAPHIE

1. Smet ME, Scott FP, McLennan AC. Discordant fetal sex on NIPT and ultrasound. *Prenat Diagn* 2020;**40**:1353-65.
2. Chen K, Dunleavy BM, Talreja KL, Jones R. Differences of sexual development: genetic counseling considerations in the prenatal setting. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2023;**35**:127-33.
3. Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;**14**:415-29.
4. Van Bever Y, Groenenberg IA, Knapen MF, et al. Prenatal ultrasound finding of atypical genitalia: Counseling, genetic testing and outcomes. *Prenat Diagn* 2023;**43**:162-82.
5. Dhamankar R, DiNonno W, Martin KA, et al. Fetal sex results of noninvasive prenatal testing and differences with ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2020;**135**:1198-206.
6. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;**99**:722-30.
7. Tang X, Du Y, Chen M, et al. Relationships among maternal monosomy X mosaicism, maternal trisomy, and discordant sex chromosome aneuploidies. *Clin Chim Acta* 2024;**554**:117770.
8. De Falco L, Piscopo C, D'Angelo R, et al. Detection of 46, XY disorder of sex development (DSD) based on plasma cell-free DNA and targeted next-generation sequencing. *Genes* 2021;**12**:1890.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Harvengt J. Département Clinique de Génétique Humaine, CHU Liège, Belgique.
Email : julie.harvengt@chuliege.be