

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2455

Prévalence des variations du  
développement sexuel (VDS), notamment  
de la résistance complète aux androgènes,  
chez les filles avec hernie inguinale et mise  
en place d'un protocole de prise en  
charge.

**Etudiante**

Sandy Schaer

**Tuteur**

Dr Blaise J. Meyrat

Service de chirurgie pédiatrique, CHUV

**Experte**

Prof. Nelly Pitteloud

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Lausanne, janvier 2016

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Résumé / abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
But de l'étude .....	5
Objectifs .....	5
Résultats escomptés .....	5
Critères d'inclusion et exclusion au dépistage génétique par frottis buccal .....	6
Critères d'inclusion .....	6
Critères d'exclusion .....	6
<b>Méthode</b> .....	<b>6</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>8</b>
<b>Proposition de prise en charge des patientes avec une hernie inguinale</b> .....	<b>11</b>
Pourquoi effectuer un screening ? .....	11
<b>Discussion</b> .....	<b>12</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>14</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>15</b>
A1: Information introductive aux patientes et à leurs parents .....	15
A2: Lettre d'Information aux adolescentes de 11 à 16 ans .....	17
A3: Lettre d'Information aux jeunes patientes de moins de 10 ans .....	18
B1: Consentement éclairé écrit du patient pour la participation à une étude clinique .....	19

## RÉSUMÉ / ABSTRACT

### PROBLÉMATIQUE

L'insensibilité complète aux androgènes (CAIS) est l'une des causes de variation du développement sexuel de type XY et est liée à une mutation touchant le récepteur aux androgènes sur le chromosome sexuel X, impliquant une insensibilité complète à ceux-ci. Ce syndrome touche 0.8-2.4% des filles prémenstruées présentant une hernie inguinale. Inversement, 80-90% des filles atteintes par le CAIS présentent des hernies inguinales uni- ou bilatérales. Malheureusement, cette pathologie impliquant une stérilité et un haut risque de tumeur gonadique à l'âge adulte (14-20%), n'est que très peu recherchée par les pédiatres comme le démontre une étude menée en Grande-Bretagne ces dernières années.

### BUT DE L'ÉTUDE

Identifier les patientes ayant les chromosomes sexuels XY dans une population de filles avec hernie inguinale uni- ou bilatérale.

### MÉTHODE

Nous avons contacté toutes les filles/femmes opérées pour une cure de hernie inguinale entre 2004 et 2013 par courrier afin qu'elles répondent à un court questionnaire. Les patientes non-menstruées et d'accord de nous rencontrer ont été vues durant l'été et l'automne 2015. Des analyses ADN sur frottis buccal ont été proposées pour tester les chromosomes sexuels. 24 frottis buccaux ont été réalisés afin de tester la présence de chromosome Y (extraction de l'ADN et amplification par PCR, puis électrophorèse).

### RÉSULTATS

Le chromosome Y n'a été retrouvé chez aucune des 24 patientes que nous avons testées. Toutes ces filles ont les chromosomes sexuels XX comme la très grande majorité des femmes.

### CONCLUSION

Même si nous n'avons découvert aucune nouvelle fille/femme atteinte d'un CAIS durant cette période, nous estimons qu'il est important de rechercher un CAIS chez toutes les filles présentant une hernie inguinale afin de leur donner les informations concernant ce syndrome et ses conséquences le plus rapidement possible. Il faut envisager une prise en charge avec un diagnostic génétique, un screening familial des filles/femmes et finalement thérapeutique (éventuellement gonadectomie après la puberté).

### MOTS CLÉS

Hernie inguinale, insensibilité complète aux androgènes (CAIS), frottis buccal, caryotype, fille

## INTRODUCTION

La résistance complète aux androgènes (CAIS), anciennement appelée « testicule féminisant », est l'une des causes de variation du développement sexuel (VDS) de type XY. Ce syndrome est lié à une mutation touchant le récepteur aux androgènes sur le chromosome sexuel X, impliquant une insensibilité complète à ceux-ci. La prévalence estimée est de 1 enfant pour 20'000-64'000 nouveau-nés possédant les chromosomes sexuels masculins (XY) (1-4). Comme les récepteurs aux androgènes sont défectueux, ces enfants présentent un phénotype féminin avec une orientation psychosexuelle féminine, mais un génotype masculin (chromosomes sexuels X et Y). A l'adolescence, ces filles atteintes d'un CAIS, ont un développement mammaire et pubertaire à l'âge approprié mais une absence de menstruations comme elles ne possèdent pas d'utérus. Elles présentent une pilosité axillaire et pubienne diminuées voire absentes avec un vagin court, une absence d'utérus et d'ovaires mais elles ont des testicules intra-abdominaux. Cette présentation s'explique, par le fait, que les testicules présents chez les filles atteintes d'un CAIS produisent des androgènes qui ne peuvent agir sur les tissus cibles permettant normalement la différenciation sexuelle masculine. Ces androgènes sont donc transformés en œstrogènes par aromatisation qui permettent le développement des caractéristiques sexuelles secondaires féminines à la puberté. Les cellules de Sertoli présentes dans les testicules produisent l'hormone anti-Müllerienne qui explique l'absence de croissance de l'utérus et des trompes de Fallope(1-3).

L'incidence d'une hernie inguinale chez l'enfant est estimée entre 1% et 4% avec une prépondérance de 10 garçons pour 1 fille. On peut diviser la descente testiculaire en deux phases : La première phase est non-dépendante des androgènes mais dépend essentiellement de *insulin-like 3* et la seconde phase de la descente inguino-scrotale est dépendante des androgènes (4).

La résistance complète aux androgènes se présente chez ces filles par des hernies inguinales uni-ou bilatérale durant l'enfance (80-90% des cas)(1), une aménorrhée primaire(1,2,4-6) ou une stérilité. Inversement, seules 1-2% des filles présentant une hernie inguinale uni- ou bilatérale sont atteintes d'une résistance complète aux androgènes(1,2,5-7).

Dans la population de filles opérées pour des hernies inguinales, le CAIS n'est pas systématiquement recherché et aucun suivi n'est formellement mis en place. Une étude menée en Grande-Bretagne a montré que les chirurgiens n'étaient pas tous sensibilisés à cette pathologie et que ces derniers ne recherchaient pas systématiquement un CAIS chez leurs patientes (5,6).

Etant données les conséquences développementales sur le plan personnel, éducatif et affectif, tant pour les patientes que leurs parents et surtout le haut risque de développer une tumeur testiculaire

(environ 14-20% à l'âge adulte et 1-2% durant l'enfance)(8), nous estimons qu'il est important d'identifier les patientes ayant les chromosomes sexuels XY parmi les filles ayant ou ayant eu une hernie inguinale afin de prévenir les problèmes liés à une découverte tardive ainsi que les informer, à l'âge de l'adolescence, du risque tumoral de gonades laissées en place.

## BUT DE L'ÉTUDE

Identifier les patientes ayant les chromosomes sexuels XY dans une population de filles avec hernie inguinale uni- ou bilatérale.

## OBJECTIFS

1. Optimiser le diagnostic du CAIS dans la population des filles atteintes de hernie inguinale par des investigations systématiques.
2. Calculer la prévalence du CAIS dans la population des filles opérées pour une hernie inguinale (toutes causes confondues).
3. Mettre en place des recommandations de prévention pour les professionnels de la santé sur la base de la littérature puis les sensibiliser à cette pathologie afin de prévenir le risque de tumeur gonadique et assurer une prise en charge globale de ces patientes.

## RÉSULTATS ESCOMPTÉS

On s'attend à découvrir environ 1% d'enfants/adolescentes avec une insensibilité complète aux androgènes chez des filles ayant été opérées pour une hernie inguinale uni- ou bilatérale.

Grâce à la mise en place des guidelines, on s'attend à :

1. Découvrir un certain nombre de filles ayant une insensibilité complète aux androgènes encore pendant l'enfance.
2. Prévenir les problèmes liés à une découverte tardive, au moment de la puberté (problèmes psychologiques d'apprendre sa stérilité).
3. Surveiller les filles qui ont des gonades intra-abdominales (testicules) afin de prévenir les tumeurs(9).

## CRITÈRES D'INCLUSION ET EXCLUSION AU DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE PAR FROTTIS BUCCAL

### CRITÈRES D'INCLUSION (DOIT REMPLIR TOUS LES CRITÈRES) :

- Fille ayant été opérée d'au moins une hernie inguinale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2012
- Non-menstruée
- Aucune investigation génétique, identifiant les chromosomes sexuels, n'a été entreprise auparavant (Caryotype, Fish, etc.)
- D'accord de recevoir une information orale concernant l'étude par le personnel médical désigné par la commission d'éthique du canton de Vaud.

### CRITERES D'EXCLUSION (SI REMPLIT AU MOINS L'UN DES CRITERES SUIVANTS):

- Fille n'ayant pas été opérée d'au moins une hernie inguinale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2012
- Menstruée
- Investigation génétique, identifiant les chromosomes sexuels, entreprise auparavant (Caryotype, Fish etc.)
- Pas d'accord de recevoir une information orale concernant l'étude

## MÉTHODE

1. Elaboration d'un protocole pour la commission d'éthique du canton de Vaud dans les buts :
  - D'identifier les patientes ayant eu une cure de hernie inguinale au CHUV.
  - De contacter les patientes puis les rencontrer afin de leur expliquer la situation et leur proposer une analyse génétique.

La validation de notre étude par la commission d'éthique du canton de Vaud a été obtenue en février 2015.
2. Recherche des dossiers médicaux des filles ayant eu une cure d'hernie inguinale au CHUV entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2012 dans les bases de données à disposition via Archimède, Axya et FileMaker (bases de données des protocoles opératoires du service de chirurgie pédiatrique).
3. Contact des patientes ou leurs parents par courrier avec des formulaires d'informations (annexes A1, A2 et A3) adaptés à l'âge, demandant si les patientes sont :

- menstruées
- d'accord de recevoir une information orale sur les problèmes liés aux hernies inguinales chez la fille (CAIS).

NB : Quand les patientes étaient introuvables à l'adresse indiquée (retour de courrier), nous avons contacté leur pédiatre afin d'obtenir la nouvelle adresse.

4. Contact par téléphone des patientes remplissant les critères d'inclusion mentionnés ci-dessus afin de convenir d'un rendez-vous au CHUV pour leur expliquer les détails de l'étude, ce qu'est l'insensibilité complète aux androgènes et leur proposer, le cas échéant, un dépistage génétique (nécessite la signature d'un consentement, annexe B1).
5. Proposition d'un dépistage génétique aux filles répondant aux critères d'inclusion mentionnés ci-dessus en utilisant les techniques suivantes : frottis buccal, extraction de l'ADN et amplification par PCR, puis électrophorèse pour tester la présence d'ADN du chromosome Y.
6. Annonce des résultats des analyses génétiques par e-mail.
7. Proposition aux patientes XY dépistées d'une prise en charge globale (endocrinologique, screening génétique de la famille et éventuellement gonadectomie après la puberté).

Nous avons créé trois formulaires d'invitation à participer à notre étude en fonction de l'âge des patientes ainsi qu'un formulaire de consentement (cf. Annexes) :

- Information introductive à l'intention des parents et des patientes >16 ans (A1)
- Lettre d'informations à l'intention des patientes de 11-16 ans (A2)
- Lettre d'informations à l'intention des patientes de 10 ans et moins (A3)
- Formulaire de consentement au dépistage génétique (B1)

Chaque enveloppe contenait 2 exemplaires de la lettre d' « information introductive à l'intention des parents et des patientes >16 ans » (une copie à conserver et une copie à nous renvoyer), une lettre d'information pour la patiente adaptée à son âge si nécessaire ainsi qu'une enveloppe préaffranchie afin de nous retourner le questionnaire complété qui se trouvait dans la lettre d' « information introductive à l'intention des parents et des patientes >16 ans ».

Etant donné les frais liés au matériel (enveloppes préaffranchies, OraCollect DNA, matériel pour la PCR et électrophorèse) et analyses génétiques, nous avons demandé et obtenu des fonds d'un montant de 2500.- auprès de l'*Association Enfance et Maladies Orphelines*.

Les analyses génétiques des frottis buccaux ont été effectuées par une technicienne de laboratoire du département de génétique médicale du CHUV et moi-même.

## RÉSULTATS

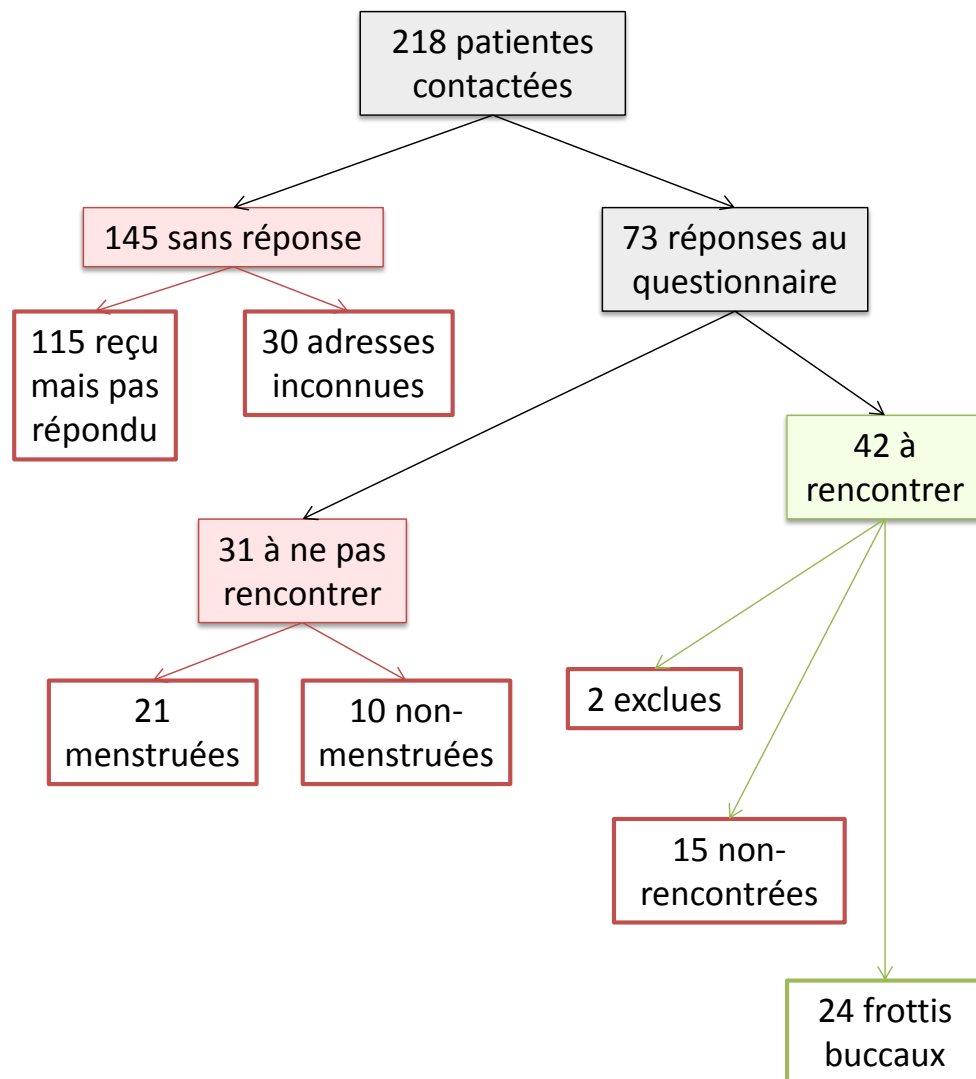


Figure 1

Les questionnaires ont été envoyés à 218 patientes et nous en avons reçu 73 en retour (33% nous ont répondu). 145 familles de patientes ne nous ont pas répondues (67%) dont 30 enveloppes nous sont revenues en retour car l'adresse n'était plus actuelle.

Sur les 73 réponses obtenues des patientes :

- 31 ne devaient pas être recontactées car, soit la patiente était menstruée (21 patientes), soit elle ne l'était pas mais la famille ne souhaitait pas nous rencontrer (10 patientes).
- 42 devaient être recontactées car les patientes n'étaient pas menstruées et étaient d'accord que nous les convoquions pour une consultation. 2 patientes ont été exclues car l'une habite au Soudan et l'autre a eu ses règles pour la première fois entre la période où elle a répondu au questionnaire et la date de la consultation. 15 autres patientes n'ont pas pu être



rencontrées car, soit elles n'étaient pas disponibles pendant la période prévues pour les consultations, soit elles n'ont pas pu être atteignables par téléphone. Finalement, sur les 42 patientes à recontacter, 24 ont pu être rencontrées avec leurs parents. Elles ont reçu les informations concernant la relation entre la hernie inguinale chez la fille et l'insensibilité complète aux androgènes et ont été d'accord que nous effectuions un frottis buccal, afin que nous testions la présence d'un chromosome Y après avoir signé un consentement pour le dépistage génétique.

Nous n'avons trouvé le chromosome Y sur aucun des 24 échantillons de frottis buccaux analysés. Les 24 patientes, chez qui les frottis buccaux ont été réalisés, ont toutes les chromosomes sexuels XX (figure 2 et 3). Le tableau 1 montre la quantité d'ADN présente dans les échantillons analysés ainsi que les valeurs d'absorption réalisées sur les échantillons d'ADN.

N° échantillon	Quantité d'ADN ng/ul	260/280	260/230
1	100.47	1.8	1.01
2	30.12	1.8	0.85
3	49.38	1.82	0.9
4	46.24	1.91	0.96
5	386.33	1.77	0.95
6	76.91	1.76	0.68
7	73.86	1.7	0.7
8	21.92	1.78	0.84
9	127.82	1.76	0.81
10	16.74	1.64	0.66
11	32.06	1.81	0.66
12	3.52	1.53	0.14
13	31.84	1.92	0.89
14	3.75	1.27	0.36
15	35.66	1.83	0.99
16	11.49	1.67	0.74
17	35.81	1.88	0.75
18	3.15	1.22	0.35
19	23.08	1.78	0.74
21	64.94	1.75	0.92
22	59.75	1.91	1.03
23	61.81	1.9	0.89
25	31.29	1.78	0.65
26	5.46	1.6	0.59

Tableau 1 : Les acides nucléiques absorbent majoritairement à 260 nm, les protéines à 280 nm et les molécules organiques à 230 nm. Les colonnes 260/280 (norme : 1.8-2 ; si <1.8 : probable contamination par les protéines) et 260/230 (norme : 2-2.2 ; si <2 : contamination par des molécules organiques) montrent la pureté de l'ADN. Malgré la contamination de nos échantillons d'ADN, les PCR et électrophorèses ont pu être effectuées.

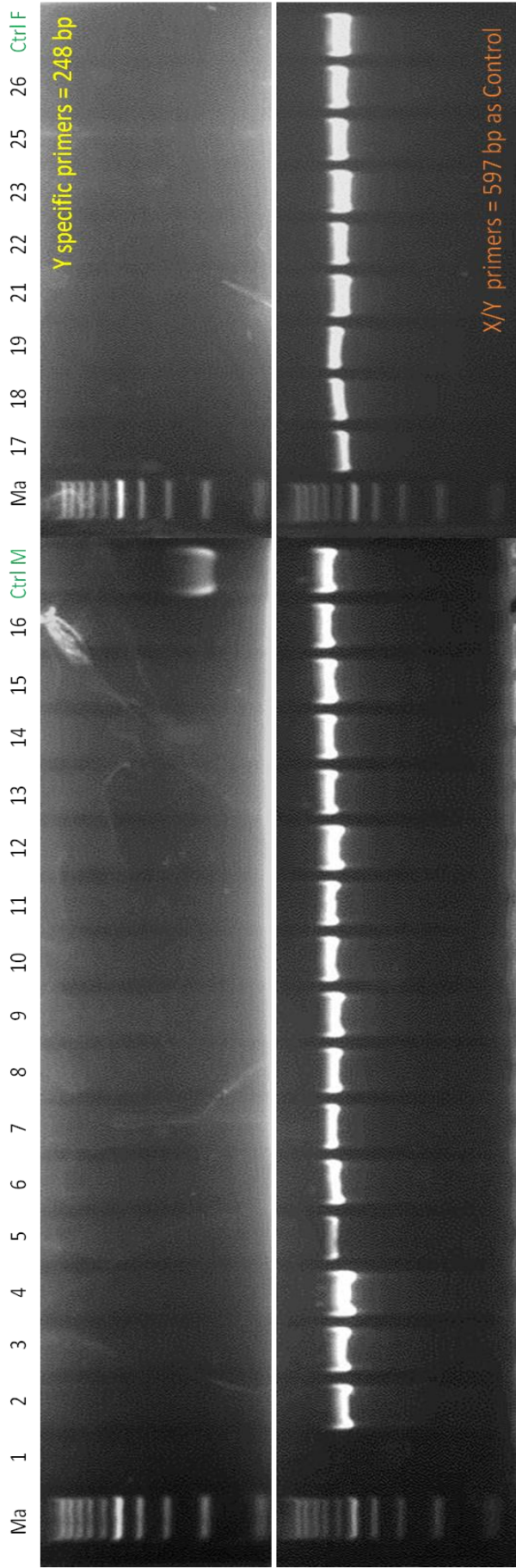


Figure 2: Résultats de l'électrophorèse. La PCR n'a pas fonctionné chez l'échantillon numéro 1. Les autres échantillons ne montrent pas la présence de chromosome Y, sauf l'échantillon Ctrl M = contrôle masculin (chromosome XY).

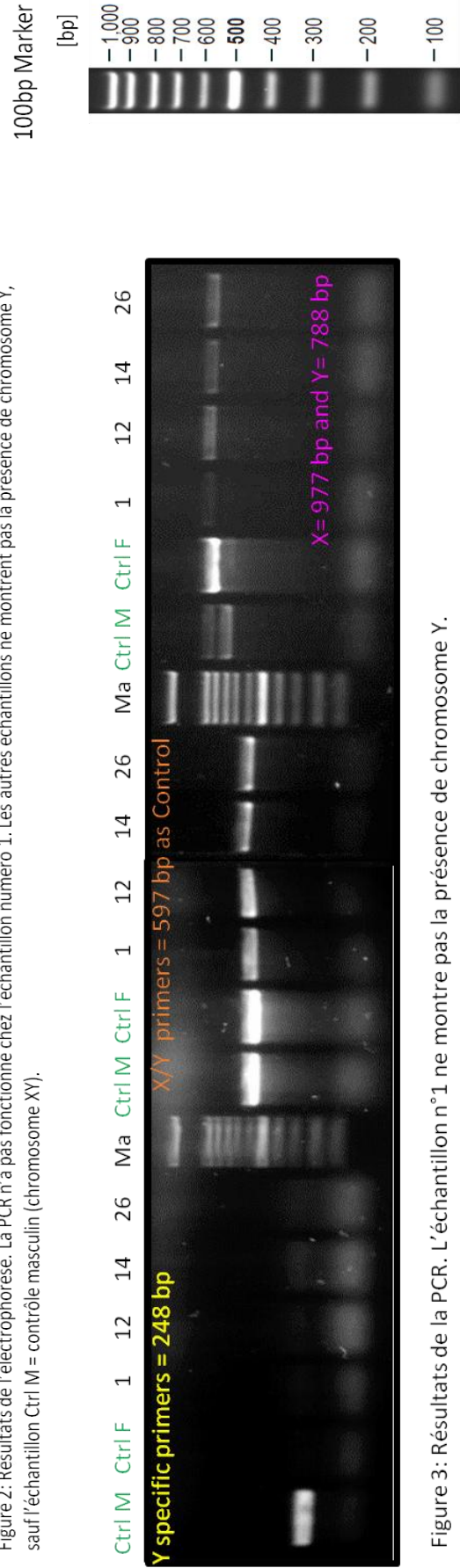


Figure 3: Résultats de la PCR. L'échantillon n°1 ne montre pas la présence de chromosome Y.

## PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTES AVEC UNE HERNIE INGUINALE

### POURQUOI EFFECTUER UN SCREENING ?

A notre avis, un screening des filles ayant une hernie inguinale est nécessaire pour les raisons suivantes :

Les patientes atteintes par le CAIS ont un risque important de développer une tumeur testiculaire. En effet, le risque étant de 14%-20% à l'âge adulte et de 1-2% durant l'enfance(8). Le risque de malignité augmentant avec l'âge (3.6% à 25 ans et 33% à 50ans)(10).

L'impact psychosocial est non négligeable : les patientes atteinte par le CAIS n'auront jamais de menstruations et seront par conséquent stériles. Elles seront nécessairement amenées à découvrir leur atteinte et les conséquences affectives et personnelles qui en découlent.

Le screening permettrait aux filles ou leurs parents d'être rapidement au courant de leur condition, de recevoir des explications par le personnel médical compétent ainsi que par leurs parents à l'âge approprié et de mettre en place une structure de soutien. Ces explications devraient avoir lieu avant les cours d'école concernant la menstruation et également avant les rapports sexuels afin de pouvoir planifier des dilatations vaginales ou une reconstruction vaginale. Au lieu d'apprendre le diagnostic à l'adolescence lors de l'investigation de l'aménorrhée, les familles auraient le temps de comprendre ce qu'est le CAIS et ses implications telles que la stérilité, la gonadectomie et la thérapie hormonale de substitution.

Les moyens d'information actuels (internet par exemple) permettent l'accès à une grande quantité d'informations. Le screening éviterait à ces filles d'apprendre leur condition par elles-mêmes et sans soutien.

Evidemment, les parents peuvent être inquiets par cette annonce. Une étude a montré que 53% des parents ont dit être inquiets ou très inquiets au moment du dépistage mais 91% des familles ont préféré être informées des risques de CAIS et d'avoir la possibilité de screening indépendamment du résultat du dépistage(11).

Voici l'algorithme (figure 4) de prise en charge que nous proposons après explications de l'intervention aux parents et à la patiente :

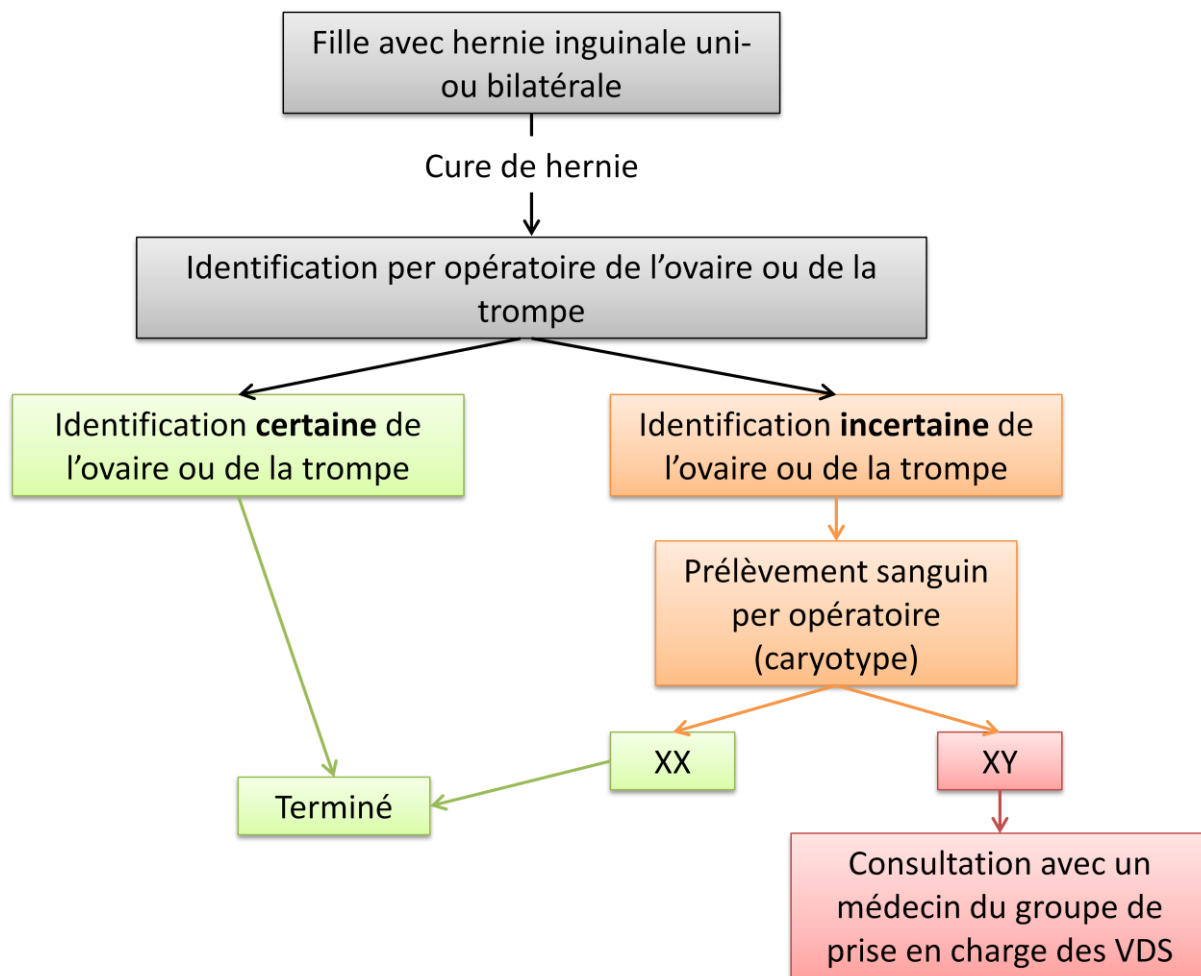


Figure 4 : Algorithme proposé après explications de l'intervention aux parents et à la patiente.

## DISCUSSION

Les patientes que nous avons testées, c'est-à-dire 24 au total, ne possèdent pas de chromosome sexuel Y mais les chromosomes sexuels XX comme la très grande majorité des femmes. Cette étude, ne nous a pas permis de découvrir de nouvelles filles/femmes atteintes d'un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes et le résultat que nous avons obtenu ne corrobore donc pas les résultats des autres études faites sur le même sujet. Cela peut s'expliquer par le petit nombre de femmes que nous avons testé, comme la probabilité de découvrir une femme atteinte par ce syndrome est faible puisque la prévalence de ce syndrome est de 1-2% des filles/femmes ayant été opérées d'une hernie inguinale (uni- ou bilatérale). Sur la période étudiée (2004 à 2012), plusieurs filles/femmes opérées pour une hernie inguinale sont déjà connues des différents services du CHUV et suivies pour leur syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, ce qui pourrait expliquer que nous n'avons pas découvert d'autres filles atteintes d'un CAIS.

Durant les entretiens menés avec les parents et la patiente, nous avons insisté sur plusieurs points importants : Le rôle des chromosomes sexuels dans la détermination du sexe ; les hormones sexuelles sur le développement des gonades et des organes génitaux internes et externes ; la relation entre une hernie inguinale et le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes ; la stérilité, le risque de tumeur testiculaire et la gonadectomie en cas d'une insensibilité complète aux androgènes. Nous avons également parlé des avantages d'un dépistage de l'insensibilité complète aux androgènes lors de la découverte d'une hernie inguinale durant l'enfance.

Malgré le fait que nous n'avons pas découvert de nouvelles filles/femmes atteinte d'un CAIS, nous estimons qu'il est important de rechercher ce syndrome chez toutes les filles qui présentent une hernie inguinale uni- ou bilatérale durant l'enfance pour les raisons évoquées ci-dessus (cf. pourquoi effectuer un screening ?). Nous espérons que les chirurgiens pédiatres rechercheront cette affection et que la peur d'être confronté au CAIS et des implications avec la famille n'aura plus lieu d'être. Le dépistage devrait être offert indépendamment du risque de causer une anxiété, comme le montre l'étude menée en Grande-Bretagne où 53 % des parents se sentaient très inquiets ou inquiets au moment du dépistage mais 91 % des familles préféreraient être informées du risque de CAIS et que le dépistage leur soit proposé quel que soit le génotype de leur fille (XX ou XY)(11). Ne pas proposer une recherche de CAIS chez une fille ayant une hernie inguinale est une opportunité manquée de diagnostiquer une condition avec des conséquences significatives sur le long terme.

Chaque méthode d'exclusion du CAIS devrait être décidée par le médecin concerné. Nous avons proposé une manière d'exclusion par identification certaine de l'ovaire ou de la trompe de Fallope et en cas d'identification incertaine ou que les structures n'ont pas pu être visualisées, nous proposons d'effectuer une prise de sang pendant l'opération afin d'effectuer un caryotype comme le propose D.M. Burge et I.S. Sugarman dans leur étude (6). Des centres proposent d'autres méthodes d'exclusion, comme la mesure de la longueur vaginale sous anesthésie puisque que les filles atteintes d'un CAIS ont un vagin d'une longueur inférieure à la normale(8) mais nous pensons que cette méthode n'est pas fiable à cause des variations de mesure entre les investigateurs. D'autres cliniciens proposent d'effectuer une biopsie de la gonade pendant l'opération car ils estiment qu'il n'est pas facile de voir la différence entre un testicule et un ovaire (4). Une hybridation in situ avec fluorescence sur la pièce biopsiée permettrait de donner rapidement un résultat préliminaire aux parents afin de diminuer l'anxiété due à l'attente du résultat du caryotype.

Il est essentiel que les gonades ne soient pas enlevées avant qu'une discussion avec la patiente et la famille ait eu lieu, qu'un consentement de la patiente n'ait été obtenu et que les examens nécessaires au diagnostic d'insensibilité complète aux androgènes aient été réalisés. Avant la puberté, le risque de tumeur durant l'enfance est très faible (1-2%)(8) et les testicules permettent la

puberté avec le développement des caractères secondaires féminins (les androgènes sont transformés en œstrogènes par aromatisation). Les études suggèrent que les testicules devraient être enlevés après la puberté car le risque de tumeur à l'âge adulte est estimé aux environs de 20% et qu'il n'y a pas d'examen d'imagerie fiables ni de marqueurs suffisamment performants permettant de contrôler la transformation tumorale de ces gonades.

Enfin, ce travail montre la limite des études rétrospectives menées sur un long-terme. En effet, de nombreuses patientes ont été perdues pour différentes raisons : changement d'adresse, pas de réponse à la demande, etc. C'est la raison pour laquelle le Service de chirurgie pédiatrique met actuellement sur pieds une étude prospective sur ce même sujet.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2008;21(6):305-10.
2. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroiannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet.* 20 oct 2012;380(9851):1419-28.
3. Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr.* juin 2006;18(3):305-11.
4. Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? *BJU Int.* août 2005;96(3):401-3.
5. Georgiou R, Hall NJ, Stanton M. Screening for complete androgen insensitivity syndrome in girls with inguinal hernia: parental insight. *Arch Dis Child.* avr 2013;98(4):316-7.
6. Burge DM, Sugarman IS. Exclusion of androgen insensitivity syndrome in girls with inguinal hernias: current surgical practice. *Pediatr Surg Int.* déc 2002;18(8):701-3.
7. Hurme T, Lahdes-Vasama T, Makela E, Iber T, Toppari J. Clinical findings in prepubertal girls with inguinal hernia with special reference to the diagnosis of androgen insensitivity syndrome. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(1):42-6.
8. Deans R, Creighton SM, Liao L-M, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2012;76(6):894-8.
9. Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* août 2006;27(5):468-84.
10. Manuel M, Katayama PK, Jones HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol.* 1 févr 1976;124(3):293-300.
11. Georgiou R, Hall NJ, Stanton M. Screening for complete androgen insensitivity syndrome in girls with inguinal hernia: parental insight. *Arch Dis Child.* avr 2013;98(4):316-7.

### A1: INFORMATION INTRODUCTIVE AUX PATIENTES ET À LEURS PARENTS

Chers parents, chères patientes,

#### **Invitation à participer à une étude**

Notre équipe de Chirurgie Pédiatrique au CHUV réalise actuellement une étude portant sur les hernies inguinales. Ces dernières sont, très rarement, associées chez la fille à des problèmes liés aux organes génitaux et pouvant apparaître lors de la puberté.

#### **Pourquoi êtes-vous concernés ?**

Votre enfant / vous-même, a / avez été opérée d'une hernie inguinale entre 2004 et 2012 au CHUV. Afin de mener à bien notre projet, nous contactons toutes les patientes concernées et leurs parents.

#### **En quoi consiste votre participation ?**

Nous vous invitons à répondre au questionnaire joint à cette information ainsi qu'à la demande de consentement à l'utilisation des données. Le tout est à renvoyer au moyen de l'enveloppe préaffranchie ci-jointe.

Si vous (en tant que patiente) ou votre enfant avez / a eu vos / ses premières règles, vous / elle n'êtes / n'est pas concernée par ces problèmes. Nous vous serions reconnaissants de répondre tout de même à ces quelques questions.

Dans le cas où vous / votre enfant n'auriez /n'aurait pas encore eu vos / ses premières règles, nous vous recontacterons, avec votre accord, et vous proposerons une consultation (gratuite) d'une demi-heure environ. Nous vous donnerons des informations oralement. Nous vous proposerons un test simple, indolore et sans risques (frottis buccal). Les résultats de ce test vous seront communiqués secondairement, si vous le souhaitez.

#### **Frais, risques, rétribution**

La participation à cette étude est volontaire, non obligatoire, gratuite et ne comporte aucun risque. Vous êtes libre de retirer votre consentement à tout moment sans vous justifier. Aucune rétribution n'est prévue mais vos trajets seront remboursés. Les documents seront à nous renvoyer au moyen d'une enveloppe préaffranchie. Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique compétent.

#### **Résultats**

La participation à l'étude d'un maximum de patients est nécessaire à l'exactitude et la fiabilité des données obtenues, et donc à l'avancée de la connaissance médicale. Elle permet donc une meilleure prise en charge des patients.

Individuellement, si un test vous est proposé, une information concernant le résultat du test vous sera délivrée. Un médecin spécialiste des variations du développement sexuel répondra bien entendu à vos questions dans le cadre d'une consultation si vous le désirez.

Tous les résultats seront rendus anonymes et ne seront utilisés que pour cette étude.

**La patiente concernée (vous ou votre fille) a-t-elle déjà eu ses premières règles (quel que soit l'âge) ?**

OUI  NON

**Acceptez-vous que nous vous recontactions pour une éventuelle consultation gratuite?**

OUI  NON

**Je ne souhaite plus recevoir d'informations concernant cette étude**

Nom, Prénom de la personne concernée : .....

Responsable légal si l'enfant est mineur : .....

Date, Signature : .....

En vous remerciant du temps consacré à la lecture de ces documents, et dans l'attente de votre réponse, veuillez recevoir, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Promoteur : Service de Chirurgie Pédiatrique, CHUV

Directeur de l'étude : Dr Blaise J. Meyrat, Méd. adjoint, Chirurgie pédiatrique, CHUV

Sandy Schaer, Etudiante en Médecine, travail de Master

Dr Pierre Guilcher, Médecin Assistant, Service de chirurgie pédiatrique, CHUV



Bonjour,

### **Invitation à participer à l'étude**

Tu as été opérée d'une hernie inguinale entre 1993 et 2012 au CHUV. Notre équipe de Chirurgie Pédiatrique au CHUV réalise une étude à ce propos actuellement. C'est la raison pour laquelle nous te contactons.

### **Pourquoi cette étude ?**

Les hernies inguinales, un problème de santé assez courant, sont, très rarement, associées chez la fille à des problèmes liés aux organes génitaux et pouvant apparaître lors de la puberté.

### **Que va-t-il se passer ?**

Notre étude comporte deux parties. La première concerne tout le monde : tu liras avec tes parents cette lettre, et si tu es d'accord tu rempliras le questionnaire.

Plus tard, nous recontacterons seulement les patientes qui n'ont pas eu leurs premières règles. Nous leur proposerons une consultation gratuite d'environ une demi-heure pour discuter et répondre à leurs questions. Nous leur proposerons un test simple et indolore (on frotte l'intérieur de la joue avec une petite brosse). Nous expliquerons le but du test, et les résultats qui seront disponibles quelques jours plus tard pour celles qui le souhaitent.

### **En quoi consiste ma participation ? Suis-je obligée de participer ? Quels risques ?**

La participation à cette étude n'est pas obligatoire et nous devons avoir ton autorisation et celle de tes parents pour que tu y participes. Tu peux arrêter de participer quand tu le veux, tu peux en discuter avec tes parents. Tu ne risques rien en participant à cette étude.

### **Résultats et avantages**

En participant, tu aides les médecins à mieux connaître certains problèmes de santé rares, pour pouvoir mieux les soigner.

Si tu fais un test de dépistage, tu pourras recevoir le résultat si tu le veux, et nous t'expliquerons ce qu'il veut dire. Un médecin spécialiste répondra à tes questions au cours d'une consultation gratuite, si tu le désires.

Merci, nous attendons tes réponses !

Promoteur : Service de Chirurgie Pédiatrique, CHUV

Directeur de l'étude : Dr Blaise J. Meyrat, Méd. adjoint, Chirurgie pédiatrique, CHUV

Dr Pierre Guilcher, Médecin Assistant, Service de chirurgie pédiatrique, CHUV

Sandy Schaer, Etudiante en Médecine, travail de Master

Bonjour,

**Invitation à participer à l'étude, et pourquoi :**

Tu as été opérée d'une hernie au CHUV lors de ton enfance. Avec la hernie, on peut très rarement découvrir un autre problème plus tard dans la vie, quand tu seras grande. Nous proposons à tes parents de répondre avec toi à quelques questions pour nous aider à mieux connaître ces difficultés.

**Que va-t-il se passer ?**

Si tu es d'accord, tes parents vont répondre avec toi à des questions très simples que vous allez renvoyer par la poste. Plus tard, nous te donnerons peut être un rendez-vous avec un de nos médecins pour discuter et faire un test : on frotte l'intérieur de la joue avec une petite brosse. Cela ne fait pas mal du tout.

**Es tu obligée de participer ?**

Non, tu es libre de refuser avec tes parents que ce soit pour répondre aux questions ou pour la consultation avec le médecin. Il n'y a aucun risque à participer.

**Résultats et avantages**

En participant, tu aides les médecins à mieux connaître certains problèmes de santé pour pouvoir mieux les soigner.

Si nous te proposons un test avec la petite brosse, nous expliquerons à tes parents et à toi ce qu'il signifie.

**Dans cette enveloppe :**

Elle contient trois documents, deux sont à signer avec tes parents et à renvoyer avec dans l'enveloppe prévue.

Merci !

Promoteur : Service de Chirurgie Pédiatrique, CHUV

Directeur de l'étude : Dr Blaise J. Meyrat, Méd. adjoint, Chirurgie pédiatrique, CHUV

Dr Pierre Guilcher, Médecin Assistant, Service de chirurgie pédiatrique, CHUV

Sandy Schaer, Etudiante en Médecine, travail de Master

## B1: CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ÉCRIT DU PATIENT POUR LA PARTICIPATION À UNE ÉTUDE CLINIQUE

Veillez lire attentivement ce formulaire avant de le signer. Merci de remplir les zones en italique. N'hésitez pas à nous poser vos questions si certains aspects vous semblent peu clairs ou si vous souhaitez obtenir des précisions.

Pour les patientes mineures de moins de 16 ans, le signataire est le responsable légal.

Numéro de l'Étude Clinique	
Titre de l'étude clinique	<b><i>Prévalence des variations du développement sexuel (VDS), notamment de la résistance complète aux androgènes, chez les filles avec hernie inguinale et mise en place d'un protocole de prise en charge</i></b>
Promoteur	Service de Chirurgie Pédiatrique, CHUV 1011 Lausanne
Lieu de Réalisation	CHUV, 1011 Lausanne
Investigateur (Nom et Prénom)	Dr Blaise J. Meyrat, Dr Pierre Guilcher, Sandy Schaer
<i>Patiente (Nom, Prénom, Date de naissance)</i>	

- Je confirme avoir été informé(e), par écrit et oralement, par le médecin indiqué ci-dessus, des objectifs et du déroulement de l'étude ***«Prévalence des variations du développement sexuel (VDS), notamment de la résistance complète aux androgènes, chez les filles avec hernie inguinale et mise en place d'un protocole de prise en charge »***.
- Je certifie avoir lu et compris l'information écrite aux patients qui m'a été remise sur cette étude. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées sur ma participation à cette étude. Je conserve l'information écrite aux patients. Je garde une copie de la présente déclaration de consentement.
- Je suis informé(e) que le CHUV à Lausanne couvre les dommages éventuels pouvant découler de l'étude.
- Je sais que mes données personnelles (celles de mon enfant) ne seront utilisées que par les professionnels de santé menant cette étude à des fins de recherche et seulement dans le cadre de cette étude, je sais aussi que mes données personnelles seront analysées de manière anonyme.
- J'accepte que les spécialistes compétents du mandataire de l'étude, des autorités et de la Commission d'éthique, puissent consulter mes données brutes (celles de mon enfant), afin de procéder à des examens et à des contrôles, à condition toutefois que leur confidentialité soit strictement assurée.
- Je prends part de façon volontaire à la deuxième partie de cette étude, sous la forme d'une analyse génétique sans risque pour ma santé physique (frottis buccal). Je suis informé que j'aurai accès au résultat de l'analyse ultérieurement.
- Je peux, à tout moment, et sans avoir à fournir de justification, retirer mon consentement à participer à cette étude, sans pour cela en subir quelque inconvénient que ce soit dans mon suivi médical ultérieur. Dans ce cas, j'aurai le droit de demander le retrait complet de mes données personnelles (celles de mon enfant).

### Signature de la patiente (du Responsable Légal si la patiente a moins de 16 ans)

<i>Date et Lieu</i>	
<i>Signataire (Patiente &gt; 16 ans ou responsable légal : Nom, Prénom,)</i>	