

Aménorrhée primaire qui cache un Y, Syndrome de résistance complète aux androgènes (À propos de deux cas)

L Rabehi, F Chentli

Service Endocrinologie et Maladies métaboliques, CHU Beb El Oued, Alger

INTRODUCTION

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) entité rare, est l'étiologie la plus fréquente de l'anomalie de la différenciation sexuelle XY (ADS XY). Il est dû à une dysfonction du récepteur des androgènes en rapport avec des mutations de son gène porté par le chromosome X. Dans sa forme complète, le phénotype est féminin non ambigu à la naissance et le diagnostic est fait devant une aménorrhée primaire.

OBSERVATION

Patientes (P1, P2) âgées de 31 et 18 ans explorées pour aménorrhée primaire. L'examen clinique note un morphotype féminin, une grande taille par rapport à la taille cible, un développement mammaire S5. Les organes génitaux externes étaient féminins non ambigus, la pilosité réduite à un duvet pubien. Le bilan hormonal objective un taux LH élevé, œstradiol bas et la testostérone élevée aux normes féminines. La P1 avait un taux de FSH élevé. L'IRM abdominopelvienne a montré l'absence des organes génitaux internes féminins et la présence de testicules en intra pelvien. Le caryotype révèle une formule gonosomique XY. L'identification psychosexuelle était féminine. L'orchidectomie a été pratiquée suivie d'une oestrogénothérapie substitutive.

DISCUSSION

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) est la cause la plus fréquente de l'anomalie du développement sexuelle XY (ADSXY). Sa prévalence est estimée à 1/20000- 64000 naissance masculine. Il est dû à une dysfonction du récepteur d'androgène (RA) ce qui entraîne une résistance au niveau des organes cibles. Cette anomalie implique un défaut de virilisation des organes génitaux internes et externes du fœtus masculin, sans anomalie de la différenciation de la gonadique. Le gène du RA est situé sur le chromosome Xq11-12. Plus de 500 mutations ont été rapportées donnant des présentations phénotypiques différentes selon la sévérité de la mutation, allant de l'absence totale de virilisation appelé syndrome de résistance complète aux androgènes (SICA), à une virilisation incomplète avec un phénotype ambigu à la naissance dans le syndrome de résistance partielle.

Dans le SICA, la présentation clinique est celle d'un phénotype féminin non ambigu à la naissance. Il n'y a pas d'utérus ni de trompes par régression des dérivés müllériens sous l'action de l'AMH sécrétée normalement par les cellules de Sertoli. La résistance aux androgènes va entraîner une absence du développement des dérivés wolffiens. Il n'y a pas de prostate ni de vésicules séminales. Les testicules restent en position intra abdominale le plus souvent. Si l'échographie ne permet pas de les repérer, l'IRM est plus efficace. Nos deux patientes avaient les testicules en intra abdominale, dans la fausse iliaque. Ils mesurent 45x23mm/25x15mm chez la P1, 50x20mm/55x15mm chez la P2.

Il faut signaler que des publications ont rapporté la présence de dérivés wolffiens et müllériens dans des cas avérés de SICA. Il a été incriminé un retard de synthèse ou défaut d'action d'AHM dû au climat hyper oestrogénique. Il a même été rapporté une variabilité intrafamiliale. Dans une famille de trois sœurs présentant SICA, une avait présenté des taux de testostérone bas avec persistance de trompes de Fallope.

À l'âge adulte le morphotype est féminin avec une taille plus grande que la moyenne féminine. La taille de P1 était 171cm, celle de P2 était 180 cm se projetant à + 1 DS par rapport à la moyenne (féminine algérienne) et la taille cible. L'orientation psycho-sexuelle est féminine. L'élément clinique qui doit attirer l'attention et faire évoquer le SICA est l'absence ou la raréfaction de la pilosité dans les régions androgéno-dépendantes. Nos patientes avaient une pilosité pubienne P2 sans pilosité axillaire.

Le diagnostic de SICA est rarement fait en anténatale devant la discordance du caryotype XY chez le fœtus féminin, gonade détectée à l'échographie fœtale, ou durant l'enfance devant la découverte de gonade lors de chirurgie de l'abdomen. Mais le plus souvent lors d'exploration d'aménorrhée primaire chez une fille sans visualisation OGI féminin. Comme fut le cas de nos deux patientes. On effectue la conversion périphérique de la testostérone en œstradiol entraîne un développement mammaire et une amorce pubertaire à l'âge habituel. Les OGE sont de morphotype féminin avec deux orifices, le vagin est habituellement court et borgne.

Le profil hormonal du SICA qui doit être interprété selon le caryotype XY reflète la résistance. Il comporte un taux de testostérone, de LH et AMH élevé, un taux de FSH normal. Le même profil observé chez nos patientes mais la P1 avait la FSH élevée. L'anomalie du récepteur des androgènes exprimé à la surface des cellules gonadotropes hypophysaires rend compte de la résistance à la testostérone et de l'inefficacité du feedback. Le taux d'œstradiol bas aux valeurs féminine mais élevé aux normes masculines résulte de l'aromatisation de la testostérone en œstradiol et de la production testiculaire par la stimulation LH. ce profil hormonal observé chez nos deux patientes peut faire discuter l'hypogonadisme hyper gonadotrope. Cependant, l'association à un taux élevé de testostérone sans aucun signe de virilisme, permet d'évoquer le diagnostic du SICA et de réaliser le caryotype qui révèle une formule gonosomique masculine XY.

La prise en charge de ces patientes en plus de l'endocrinologue, doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire avec un soutien psychologique. Dans un premier temps la castration des deux testicules en raison du risque de dégénérescence par voie laparotomique ou mieux laparoscopique. Nos deux patientes ont été opérées par voie coelioscopique par une équipe chirurgicale* préalablement informée à propos de la pathologie, pour moins de traumatisme physique et psychique. Ultérieurement, la vaginoplastie leur permet une vie sexuelle.

Les gonades sont généralement atrophiques comme chez la P1. Comme rapporté dans la littérature chez l'adulte, l'examen microscopique des gonades offre à décrire des tubes séminifères immatures de type fœtal, bordés uniquement de cellules de Sertoli sans cellules germinales, en effet le nombre de spermatogonie tend à diminuer avec l'âge pouvant expliquer l'élévation de la FSH chez la P1. L'expression du RA au niveau des cellules Leydig et Sertoli semble nécessaire pour une spermatogénèse normale. Les cellules de Leydig hyperplasiques sont noyées dans un stroma simulant un stroma ovarien en raison de l'hyperstimulation chronique de la LH. L'hormonothérapie substitutive par les œstrogènes permet d'entretenir les caractères sexuels secondaires. Le soutien psychologique aide ces patientes surtout et de leur famille à accepter et vivre avec leur stérilité.

CONCLUSION

L'aménorrhée primaire est un motif fréquent de consultation. Elle peut être révélatrice d'une ADS XY par IA. L'expression clinique dépend du degré de l'insensibilité qui conditionne le phénotype, les circonstances et l'âge du diagnostic. Dans sa forme complète, devant une aménorrhée primaire certains éléments cliniques comme l'absence de pilosité androgéno-dépendante, la grande taille par rapport à la moyenne féminine doivent attirer l'attention vers le SICA, faire pratiquer un caryotype et imagerie abdominopelvienne à la recherche des testicules. La chirurgie de castration s'impose vu le risque de dégénérescence. La substitution hormonale permet d'entretenir les caractères sexuels féminins et de prévenir l'ostéoporose.

Références bibliographiques

•1/ C. Bouvattier. Anomalie du développement sexuel XY (anciennement appelé pseudohermaphrodisme masculin). EMC endocrinologie et nutrition 2009, 10-033-B-10.

•2/ Jialiang Shao¹, Jiansong Hou¹, Binjun Li², Dongyang Li¹, Ning Zhang¹, Xiang Wang¹. Different types of androgen receptor mutations in patients with complete androgen insensitivity syndrome. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2015; 4(1):54-59.