

Insensibilité aux androgènes

Auteur : Professeur Charles Sultan¹, Docteur Nicolas Poujol

Date de création : avril 1997

Mise à jour : septembre 1998

Editeur Scientifique : Professeur Didier Lacombe

¹Laboratoire d'hormonologie, CHU Hôpital Lapeyronie, 371 Avenue Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. C-sultan@chu-montpellier.fr

[Abstract](#)

[Keywords](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques /définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Abstract

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (IA) est dû à un dysfonctionnement du récepteur des androgènes entraînant un déficit d'action des androgènes au niveau des tissus cibles. Les IA constituent l'étiologie la plus fréquente de pseudohermaphrodisme masculin. C'est une affection récessive liée à l'X. Les individus atteints ont un caryotype 46,XY, des testicules normalement différenciés et développés, et un phénotype féminin ou seulement partiellement masculinisé. On distingue schématiquement deux formes cliniques. L'insensibilité complète aux androgènes (ICA) est caractérisée par un phénotype féminin sans ambiguïté génitale externe. Les insensibilités partielles aux androgènes (IPA) sont très hétérogènes et recouvrent un très large spectre d'expression clinique allant du morphotype presque féminin jusqu'aux hommes sans ambiguïté génitale mais stériles.

Keywords

pseudohermaphrodisme, stérilité, récessif lié à l'X

Nom de la maladie et ses synonymes

Insensibilités aux androgènes, Résistance aux androgènes, Syndrome de féminisation testiculaire, testicule féminisant.

Critères diagnostiques /définition

L'insensibilité aux androgènes se caractérise par :

- un pseudohermaphrodisme masculin (défaut de virilisation chez un individu XY)
- une fonction endocrine testiculaire normale (taux de testostérone normaux ou élevés)

- un test de stimulation par l'HCG (1500 Unités/2 jours x 7) avec dosage de la testostérone et de la déhydrotestostérone (DHT), donnant une réponse importante de ces deux androgènes, avant et après le test.

- une LH normale ou élevée et une réponse exagérée de LH au test de LHRH

Diagnostic différentiel

Il convient de distinguer :

- les dysgénésies gonadiques caractérisées par une ambiguïté génitale ou un phénotype féminin,

une testostérone basse, qui ne répond pas au test de stimulation par l'HCG .

- les autres pseudohermaphroditismes masculins (déficit en 5 alpha réductase et blocs enzymatiques principalement 17bHSD) grâce à une analyse clinique et endocrinienne rigoureuse.

Incidence

Elle varie selon les études de 1/7000 à 1/20000.

Description clinique

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (IA) est dû à un dysfonctionnement du récepteur des androgènes entraînant un déficit d'action des androgènes au niveau des tissus cibles. Les IA constituent l'étiologie la plus fréquente de pseudohermaphroditisme masculin. C'est une affection récessive liée à l'X. Les individus atteints ont un caryotype 46,XY, des testicules normalement différenciés et développés et un phénotype féminin, ou seulement partiellement masculinisé. On distingue schématiquement deux formes cliniques. L'insensibilité complète aux androgènes (ICA) est caractérisée par un phénotype féminin sans ambiguïté génitale externe. Les insensibilités partielles aux androgènes (IPA) sont très hétérogènes et recouvrent un très large spectre d'expression clinique allant du morphotype presque féminin jusqu'aux hommes sans ambiguïté génitale mais stériles.

Au niveau des organes génitaux internes, les dérivés wolffiens sont absents ou insuffisamment développés, les structures féminines (trompes, pavillon, utérus) sont le plus souvent absentes, mais la présence de résidus müllériens ne doit pas faire éliminer le diagnostic.

Dans une insensibilité partielle aux androgènes, un traitement par la testostérone exogène est inefficace ou très peu efficace sur le développement des organes génitaux externes.

Mode de prise en charge incluant les traitements

La prise en charge est très complexe. Le problème essentiel est le choix du sexe d'éducation. Dans les formes complètes, il doit se faire dans le sens féminin. Dans les formes partielles, le choix dépendra de l'importance du défaut de virilisation, des possibilités chirurgicales, des résultats du test thérapeutique, de l'avis des parents.

Etiologie

L'insensibilité aux androgènes est due à un défaut d'action des androgènes au niveau des tissus cibles du fait d'une anomalie fonctionnelle

du récepteur des androgènes, récepteur nucléaire médiateur indispensable de l'action des androgènes.

Méthodes de diagnostic biologique

Les investigations hormonales révèlent classiquement des taux de testostérone et LH sériques normaux ou élevés correspondant aux valeurs usuelles masculines. Un test de stimulation par l'HCG est indispensable avec dosage de testostérone et DHT à J0 et J15 ou J16. La réponse de la testostérone doit être importante (>10 ng/ml)

La LH est normale ou élevée, répondant fortement au test LHRH. L'étude de la capacité de liaison des androgènes sur les fibroblastes de peau génitale en culture reste, à l'heure actuelle, encore utile comme technique de diagnostic. Elle s'effectue sur culture de fibroblastes de peau génitale des patients obtenue par biopsie préputiale ou des petites lèvres.

La recherche de la mutation causale est indispensable. Elle s'effectue par séquençage du gène du récepteur des androgènes.

Conseil génétique

L'insensibilité aux androgènes est une affection récessive liée à l'X. Le risque de récurrence pour prochaine grossesse est de 25% en cas de garçon si la mère est vectrice de l'affection à l'état hétérozygote.

Il est possible si la mutation causale est identifiée dans la famille ou à l'aide des polymorphismes du gène du récepteur aux androgènes (RA) (si la mutation n'est pas connue, à condition qu'il existe au moins deux cas dans la famille confirmant la liaison à l'X de l'affection).

Une détermination de l'hétérozygotie chez la mère du cas index et chez les femmes apparentées est alors possible si elles le souhaitent.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est possible si les mêmes conditions discutées lors du conseil génétique sont remplies mais est éthiquement discutable. Il repose sur la recherche de la mutation causale (ou l'analyse des polymorphismes).

Questions non résolues et commentaires

Les critères diagnostiques cliniques et biologiques doivent être rigoureusement examinés. La fréquence élevée des formes mineures de pseudohermaphroditisme masculin idiopathiques est à noter.

Références

Brinkmann AO, Faber PW, van Rooij HCJ, Kuiper GGJM, Ris C, Klaassen P, van der Korput JAGM, Voorhorst MM, van Laar JH, Mulder E, Trapman J. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization, and regulation of expression. *J Steroid Biochem* 1989;34:307-310

Lobaccaro JM, Lumbroso S, Poujol N, Belon C, Sultan C. Molecular genetics of androgen insensitivity syndromes. *Cell Mol Biol* 1994;40:301-308

Lubahn DB, Brown TR, Simental JA, Higgs HN, Migeon CJ, Wilson EM, French FS. Sequence of the intron:exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:9534-9538

McPhaul MJ, Marcelli M, Tilley WD, Griffin JE, Wilson JD. Androgen resistance caused by mutations in the androgen receptor gene. *FASEB J* 1991;5:2910-2915

Quigley CA, Debellis A, Marschke KB, Elawady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine Rev* 1995;16:271-321

Sultan C, Lobaccaro JM, Lumbroso S, Poujol N. Disorders of sexual differentiation : recent molecular and clinical advances. In: Baillere's Clinical Pædiatrics. Kelnar CJH, ed. London. 1996:221-243

Sultan C, Lumbroso S, Poujol N, Boudon C, Georget V, Térouanne B, Belon C, Lobaccaro JM. Génétique et endocrinologie de la différenciation sexuelle masculine: application à l'étude moléculaire des pseudohermaphrodismes masculins. *C R Soc Biol* 1995;189:713-740

Wilson JD, Harrod MJ, Goldstein JL, Hemsell DL, MacDonald PC. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, Type 1.

Evidence for androgen resistance and variable clinical manifestations in a family with the Reifenstein syndrome. *New England Journal of Medicine* 1974;290:1097-1103